Amphiphile Polymere als Solubilisatoren für schwer wasserlösliche Wirkstoffe

Solubilisierungsmechanismen, Formulierungen und Synthese

vorgelegt von
Dipl.-Chem.
Viet Nguyen-Kim
Geb. in Aachen

von der Fakultät II - Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. Nat.-

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. Roderich Süssmuth
Gutachter: Prof. Dr. Michael Gradzielksi
Gutachter: Prof. Dr. Alexander Böker

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 03.03.2017

Berlin 2017

BASF
The Chemical Company

Technische Universität Berlin

Danksagung

Die vorliegende Doktorarbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Michael Gradzielski in der Formulierungsforschung der BASF SE Ludwigshafen vom Mai 2010 bis November 2014 ausgearbeitet.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Gradzielski für die Betreuung dieser Doktorarbeit durch seine kompetente und stets bereitwillige Unterstützung und unermüdliche Beratung

Vor allem möchte ich Frau Dr. Ann-Kathrin Marguerre danken für die Betreuung vor Ort während der gesamten Doktorarbeitszeit.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Frau Dr. Leonie Baginski für die Unterstützung seitens dem Unternehmensbereich Pharma und bei Herrn Dr. Murat Mertoglu für die Betreuung seitens dem Unternehmensbereich Pflanzenschutz.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Alexander Böker für die Übernahme der Zweitkorrektur bedanken.

Herrn Prof. Dr. Roderich Süssmuth danke ich für die Übernahme des Vorsitzes Promotionsausschuss

Darüber hinaus möchte ich Frau Dr. Ulrike Troppmann und Herrn Dr. Christian Holtze für die Überlassung des interessanten Themas danken.

Herrn Dr. Sylvain Prévost danke ich für die Durchführung der SANS-Messungen und für die große Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Walter Maier und Herrn Dr. Karsten Seidel für die Unterstützung und Beratung bei den NMR-Messungen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt dem Laborteam Annika Landes, Alexandra Münch, Van Tay Nguyen, Bernd Strubel und Lukas Weissgerber für die ausgesprochen große Hilfsbereitschaft und die bemerkenswert angenehmen und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Außerdem möchte ich mich bei Carolin Ganas und Sven Riemer für ihre Unterstützung bei den Messungen im Iwan N. Stranski Labor bedanken.

Besonders herzlich möchte ich meinen Eltern danken, die mich während des gesamten Studiums und der Doktorarbeit unablässig unterstützten.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG 2

I.1 Konzept der Dissertation 2

I.2 Solubilisierung hydrophober Wirkstoffe 4

I.3 Tenside 7

I.4 Amphiphile Polymere 9

I.4.1 Synthese und Anwendung 11

II. PLURONICS ALS SOLUBILISATOREN 16

II.1 Einleitung 16

II.1.2 Mizellare Solubilisierung 18

II.1.3 Solubilisierung durch Pluronics 21

II.1.4 Methoden zur Strukturaufklärung (Theorie) 24

II.2 Material und Methoden 29

II.2.1 Solubilisatoren 29

II.2.2 Wirkstoffe 30

II.2.3 Solubilisierungsexperimente im Hochdurchsatz (SoluHTS) 32

II.2.4 UV-Vis-Spektroskopie 32

II.2.5 SANS 33

II.2.6 NOESY 33

II.2.7 PFG-NMR 33

II.3 Experimentalteil 36

II.3.1 Solubilisierung von Wirkstoff mittels SoluHTS 36

II.3.2 Solubilisierung von Wirkstoff (händisch) 36

II.4 Ergebnisse und Diskussion 37

II.4.1 Solubilisator-Screening 37

II.4.2 Solubilisierugsmechanismen von Pluronics 69

II.5 Zusammenfassung 80

III. HOMOPOLYMERE CO-SOLUBILISATOREN 84

III.1 Einleitung 84

III.1.1 Das Konzept 85

III.2 Experimentalteil 86

Solubilisierung von Pluronic / Homopolymer Mischungen 86

III.3 Ergebnisse und Diskussion 87

III.3.1 PEO und PPO als Co-Solubilisatoren 87

III.3.2 Polytetrahydrofuran als Co-Solubilisator 94
III.3.3 Mizellstrukturen von Pluronic/Homopolymermischungen 98
III.3.4 Lokalisierung von Homopolymer PPO durch PFG-NMR 99

III.4 Zusammenfassung 102

IV. BUTRONICS ALS SOLUBILISATOREN 104

Kapazitäten und Solubilisierungsmechanismen 104

IV.1 Übersicht 105

IV.2 Experimentalteil 106

IV.3 Ergebnisse und Diskussion 107
IV.3.1 Solubilisierungskapazitäten von Butronics 107
IV.3.2 Solubilisierungsmechanismen von Butronics 122

IV.4 Zusammenfassung 128

V. POLYTHF-URETHAN-SULFONATE 130

V.1 Einleitung 130
V.1.1 Das Konzept 131
V.1.2 Polyurethane – Theoretische Grundlagen 133
V.1.3 Herstellung amphiphiler Polyurethane 135
V.1.4 Synthese von PTHF-Urethan-Sulfonaten (PTHFUS) 138

V.2 Experimentalteil 140
V.2.1 Synthese von PTHFUS-3 140

V.3 Ergebnisse und Diskussion 143
V.3.1 Charakterisierung des Poly-THF-Urethans 143
V.3.2 Vergleich mit der Solubilisierungskapazität von Pluronics 152
V.3.3 SANS-Untersuchung der PTHFUS-Mizellen 165
V.3.4 Wirkstofflokalisierung in PTHFUS-Systemen mit PFG-NMR 171

VI. ZUSAMMENFASSUNG 176

VII. LITERATURVERZEICHNIS 182

I. EINLEITUNG

I.1 Konzept der Dissertation

Viele pharmazeutische, biomedizinische oder agrochemische Wirkstoffe sind in ihrer Wirksamkeit und Anwendung heutzutage bestätigt und gut untersucht, jedoch aufgrund mangelnder Hydrophilie in ihrer Praxis oft nur beschränkt einsetzbar. Für nahezu alle biomedizinischen Anwendungen ist Wasserlöslichkeit oder eine hinreichende Hydrophilie als Voraussetzung für eine gute Bioverfügbarkeit essentiell, etwa bei oralen und systemischen Verabreichungen von Wirkstoffen. Auch bei Wirkstoffen für den Pflanzenschutz wird wässrige Formulierbarkeit bei nahezu allen Anwendungen vorausgesetzt. Eine schlechte Wasserlöslichkeit oder eine geringe Hydrophilie von organischen Wirkstoff-Molekülen gehört somit zu den prominentesten Herausforderungen in ihrer praktischen Anwendung, was die Behebung dieses Problems zu einem breiten Forschungsgebiet macht. Vom Einsatz einfacher Tenside [2, 3], über amphiphile Polymerstrukturen [4, 5] bis hin zu komplexen Nanostrukturen [6, 7] existieren zahlreiche Ansätze, um schlecht wasserlösliche organische Moleküle zugänglich zu machen.

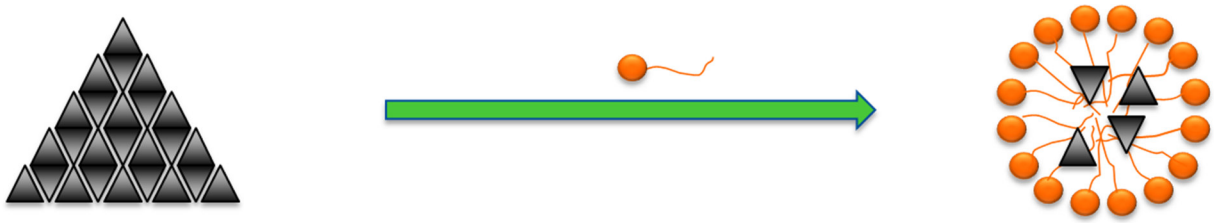


Abbildung 1: Prinzip der mizellaren Solubilisierung.

Die **mizellare Solubilisierung hydrophober Wirkstoffe durch amphiphile Polymere** steht im Fokus dieser Dissertation. Amphiphile Verbindungen bestehen aus hydrophoben und hydrophilen Segmenten, die sich in wässrigen Lösungen zu Mizellen assemblieren können. Hierbei kann ein wasserunlöslicher Wirkstoff im Innern des hydrophoben Mizellkerns solubilisiert werden (siehe Abbildung 1). In diesem Zusammenhang spricht man bei amphiphilen Tensiden oder Polymeren von Solubilisatoren.

Es gibt heutzutage viele Polymer-Solubilisatoren, die in ihrer industriellen Anwendung etabliert sind, jedoch bezüglich ihres Solubilisierungsmechanismus nicht detailliert erforscht sind. Das fehlende Knowhow über Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen Solubilisator und Solubilisat führt dazu, dass neue Polymer-Solubilisatoren für industrielle Anwendungen durch *trial and error* ermittelt werden. Um diese Vorgehensweise zu optimieren und eine spezifische Verbesserung von mizellaren Solubilisierungssystemen zu ermöglichen, war es das Ziel dieser Dissertation, Solubilisierungsmechanismen und Struktur-Wirkungsbeziehungen aufzuklären und auf Basis dieser Zusammenhänge die Solubilisierung hydrophober Wirkstoffe systematisch zu verbessern.

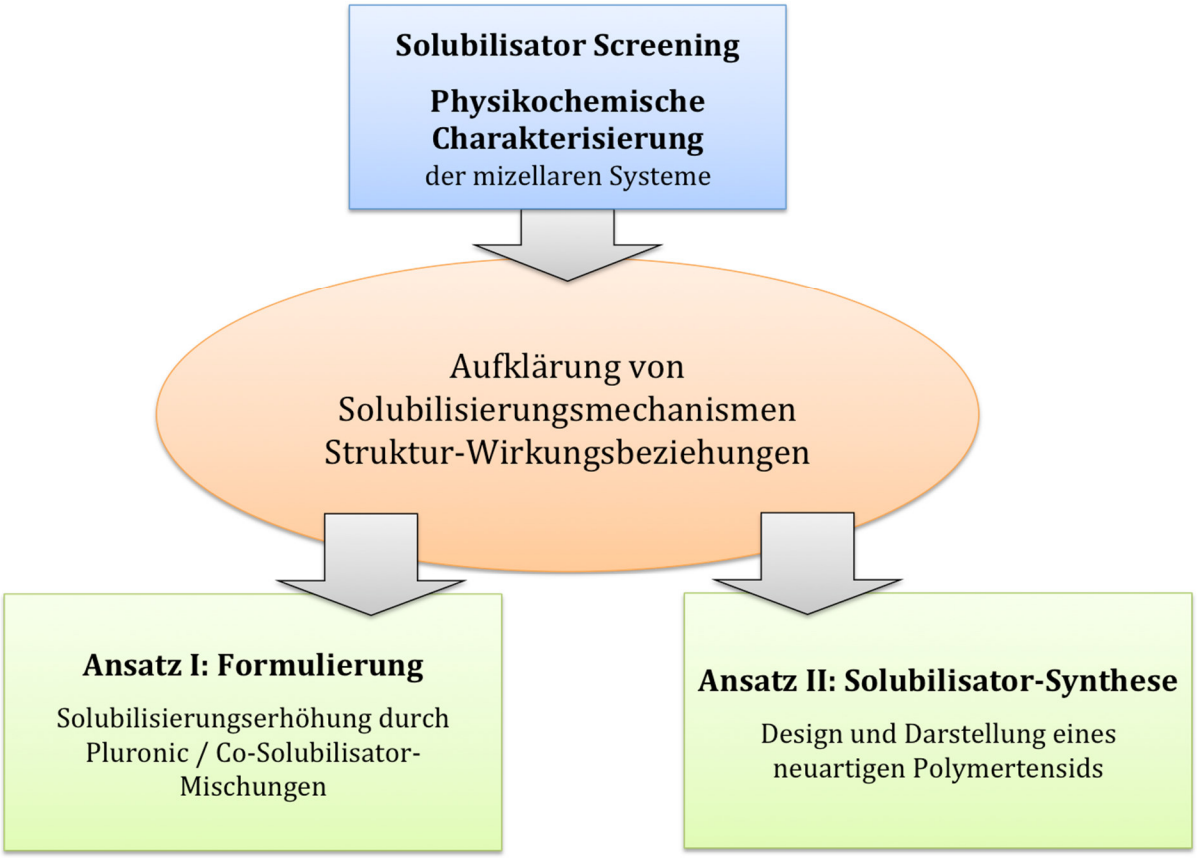


Abbildung 2: Konzept der Dissertation.

Dazu wurde die Solubilisierung von pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen in einem breiten Solubilisator-Screening untersucht, aus welchem sich Pluronics (Poloxamere des Triblockcopolymer-Typs ABA) als optimale Systeme hervortaten, um systematische Studien durchzuführen. Diese beinhalteten eine ausführliche physiko-chemische Charakterisierung der Solubilisierungssysteme, wobei verschiedene Solubilisierungsmechanismen aufgeklärt wurden, welche von der Struktur der hydrophoben Wirkstoffe abhängen (Kapitel II).

Basierend auf den gewonnenen mechanistischen Erkenntnissen wurden anschließend erfolgreich zwei verschiedene Ansätze verfolgt, um Solubilisierung systematisch zu verbessern: Im ersten Ansatz wurden **Formulierungen aus Pluronics und Homopolymeren als Co-Solubilisatoren** hergestellt (Kapitel III). In einem zweiten Ansatz wurden Butronics, mit Pluronics strukturverwandte Tenside, als Solubilisatoren untersucht (Kapitel IV). Zuletzt wurde ein **neuartiges Polymertensid** auf Polyurethan-Basis konzeptionell entworfen und synthetisiert (Kapitel V). Bei beiden Ansätzen wurden nicht nur die im ersten Schritt aufgeklärten Struktur-Wirkungsbeziehungen bestätigt, sondern auch sowohl durch die Formulierung mit systematisch ausgewählten Co-Solubilisatoren als auch durch die Synthese eines neuartigen Solubilisators eine erhöhte Solubilisierungskapazität erreicht.

I.2 Solubilisierung hydrophober Wirkstoffe

Relevanz und Herausforderungen

Die meisten Wirkstoffe des Pharma- oder Agrarbereichs sind organische Moleküle, die eine limitierte Wasserlöslichkeit aufweisen, welche ihre Anwendung in ihrem vollen Potential einschränkt. Während in biomedizinischen Anwendungen eine gewisse Lipophilie des Wirkstoffs für eine gute *in vivo* Wirksamkeit essentiell ist, um mit Zellmembranen zu interagieren, beschränkt die schlechte Wasserlöslichkeit gleichzeitig die Bioverfügbarkeit [8, 9]. In der Landwirtschaft ist eine wässrige Formulierbarkeit eine wesentliche Voraussetzung für die Anwendung von Pflanzenschutzwirkstoffen [10]. Die schlechte Wasserlöslichkeit hydrophober Wirkstoffe ist eine Herausforderung, die Organiker bis Kolloidchemiker fortgehend beschäftigt. In der Tat ist der Anteil an schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen in den letzten Jahren gestiegen. Etwa 40 % der neu entwickelten pharmazeutischen Wirkstoffe sind durch ihre schlechte Wasserlöslichkeit in ihrer Anwendung beschränkt [11, 12].

Es gibt eine Vielzahl von Ansätzen, um hydrophobe Wirkstoffe für wässrige Formulierungen zugänglich zu machen, wie in Abbildung 3 zusammengefasst wird.

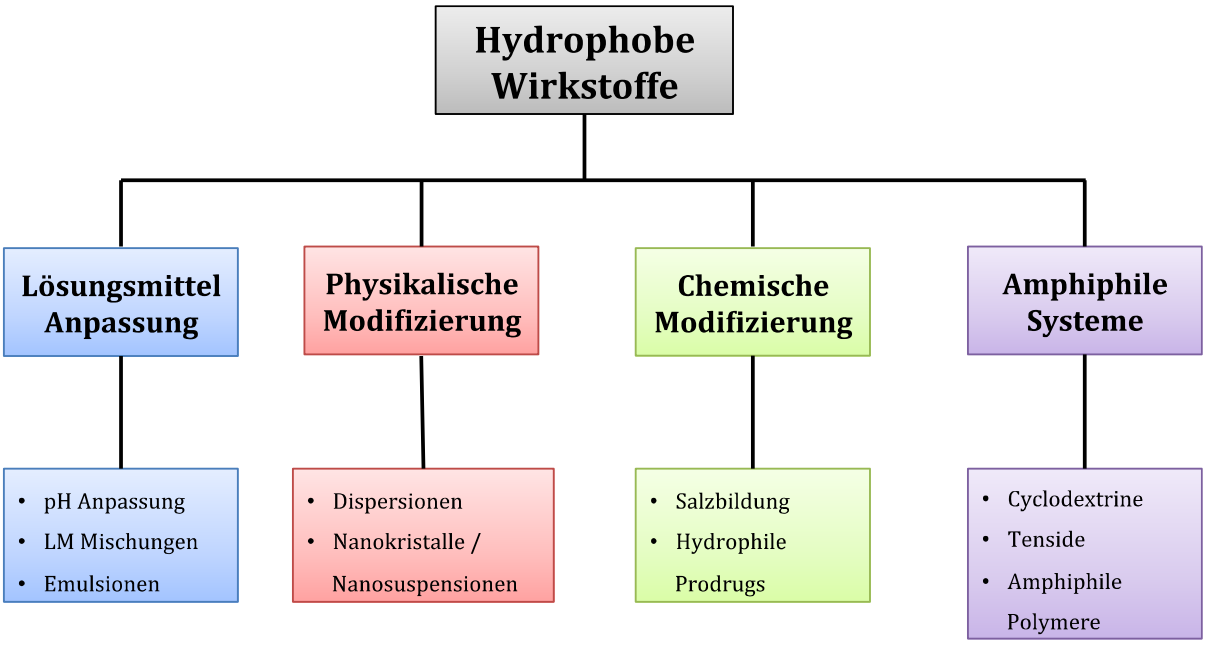


Abbildung 3: Anwendung von hydrophoben Wirkstoffen in wässrigen Systemen [13].

Eine Verwendung von Hilfslösungsmitteln, d.h. Ölen und organischen, wassermischbaren Lösungsmitteln [14] oder die Einstellung des pH-Wertes kann eine erhöhte Löslichkeit bestimmter Wirkstoffe schaffen [15]. Während dies bei Agrarwirkstoffen Anwendung findet, erlauben die meisten biomedizinischen Anwendungen keine organischen Hilfslösungsmittel und sind außerdem auf bestimmte pH-Werte beschränkt (z.B. pH 7,4).

Emulsionen und Mikroemulsionen

Ein anderer Ansatz ist die Herstellung von Öl-in-Wasser-Emulsionen und Mikroemulsionen, in welchen schlecht wasserlösliche Wirkstoffe in biokompatiblen Ölen vorliegen. Neben der direkten Anwendung von Emulsionen in ihrer Form als Öl-Wasser-Gemisch können wirkstoffbeladene Öl-in-Wasser-Emulsionen beispielsweise durch Spray-Drying in Trockenform gelagert werden, wobei die stabile Emulsion durch Rehydratation wiederhergestellt wird [16, 17]. Wirkstoffe, die sowohl in der Wasserphase als auch in der Ölphase schlecht löslich sind, wie z.B. Amphotericin B, können durch die sogenannte SolEmuls®-Methode solubilisiert werden. Hierzu wird der feste Wirkstoff in einer lecithin-stabilisierten Öl-Wasser-Emulsion dispergiert und lagert sich innerhalb der Lecithin-Grenzflächenschicht an [16-18].
Während Emulsionen kinetische Stabilität vorweisen, sind sie thermodynamisch labile Systeme, die eine Phasenseparation anstreben. Mikroemulsionen sind im Vergleich dazu optisch klare und thermodynamisch stabile Mischungen. Mikroemulsionen stellen beispielsweise interessante Drug-Delivery-Systeme dar, da in Mikrodomänen verschiedener Polarität in derselben Phase sowohl hydrophile als auch hydrophobe

Verbindungen solubilisiert werden können [19-22]. Allerdings ist der Einsatz von Mikroemulsionen bei parentalen oder oralen Verabreichungen durch ihre Instabilität bei Verdünnung durch Wasser beschränkt, die durch die Überschreitung eines kritischen Wasser-Tensid-Verhältnisses hervorgerufen wird [23].

Feststoff-Dispersionen und Nanodispersionen

Ein verwandter Ansatz ist der Einsatz von Wirkstoffdispersionen in wässrigen Formulierungen, um auf diese Weise Wirkstoffe beispielsweise für die orale Verabreichung zugänglich zu machen [24, 25]. Feststoffdispersionen werden in der Regel durch Schmelzverfahren oder kontrolliertes Verdampfen des Lösungsmittels erhalten, wobei die dispergierten Verbindungen bei Raumtemperatur meistens wachsartig vorliegen. Mit Hilfe von oberflächenaktiven, selbst-emulgierenden Carriern können Wirkstoffdispersionen aus der Schmelze direkt zu Gelatin-Kapseln für eine orale Verabreichung verarbeitet werden.
In den letzten Jahren hat sich dieser Ansatz zu der Herstellung von sogenannten Nanosuspensionen weiterentwickelt [26-28]. Feste Wirkstoffe werden hierbei in Form von Nanokristallen eingesetzt, welche sich nahezu unabhängig von ihrer molekularen Struktur und in ihrer reinen Form in Wasser dispergieren lassen. Es wurden bisher verschiedene Ansätze beschrieben, um Nanokristalle herzustellen, sowohl über Top-Down-Methoden, beispielsweise durch Hochdruckhomogenisierung, als auch über Bottom-Up-Methoden, beispielsweise durch kontrolliertes lyophilisiertes Kristallisieren [26, 29, 30]. Während Nanosuspensionen auf eine Breite von Wirkstoffen angewendet werden können, kann gerade die Tatsache, dass keine funktionalen Verbindungen hinzugesetzt werden, die medizinische Anwendung von Nanosuspensionen limitieren. Während sich Nanosuspensionen für orale Verabreichungen eignen, so verlangt die Behandlung spezieller Organe, welche nur über die Blutbahn erreichbar sind, ein komplexeres Drug-Delivery-System. So sind Nanokristalle nur für Anwendungen geeignet, bei welchen der reine Wirkstoff alleine wirksam ist.

Chemische Modifizierung

Eine weitere Möglichkeit, um eine bessere Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit zu erreichen, ist eine chemische Modifizierung des Wirkstoffs, wie etwa die Überführung in ein Salz oder die Herstellung hydrophilerer Prodrugs [31, 32]. Vitamin E, α-Tocopherol, ist beispielsweise wasserunlöslich, wie auch seine Acetat- oder Succinatesterderivate. Die Überführung in quarternisierbare Aminoalkanester ermöglicht eine wasserlösliche Variante, die z.B. durch säurekatalysierte Hydrolyse im Körper in die ursprüngliche und

wirksame Form überführt wird [32]. Eine chemische Modifizierung mit Potential zu gezielt ausgelöster Rückwandlung zum Ausgangsmolekül ist allerdings nur bei ausgewählten Wirkstoffen umsetzbar. Außerdem kann eine solche Modifizierung entweder die Wirksamkeit des Stoffes herabsetzen oder Nebenwirkungen entwickeln, sodass eine unbedenkliche Anwendung zunächst toxikologisch bestätigt werden muss.

Solubilisierung durch amphiphile Verbindungen

Amphiphile Verbindungen bestehen aus mindestens zwei miteinander unverträglichen, in der Regel hydrophilen und hydrophoben Gruppen oder Segmenten und weisen somit die Fähigkeiten auf, in wässrigen Lösungen zu Überstrukturen zu aggregieren. Zu den klassischen amphiphilen Verbindungen gehören niedermolekulare Tenside, amphiphile Lipide wie beispielsweise Phospholipide und amphiphile Polymere. Cyclodextrine stellen ebenfalls eine Art amphiphiler Verbindungen dar, da sie als hydrophile Ringe mit hydrophoberem Hohlraum aufgebaut sind, der ihnen die Fähigkeit verleiht, Einschlussverbindungen mit hydrophoben Molekülen zu bilden. Sie sind außerdem als natürlich vorkommende Poly- bzw. Oligosaccharide ein attraktives Material für biomedizinische Anwendungen [33, 34].
Da Amphiphile als Solubilisatoren für schwer wasserlösliche Verbindungen im Fokus dieser Dissertation stehen, werden amphiphile Verbindungen in den folgenden Kapiteln genauer beschrieben.

I.3 Tenside

Wie im vorherigen Kapitel bereits erwähnt, sind Tenside amphiphile Verbindungen, die aus mindesten zwei Segmenten mit hydrophoben und hydrophilem Charakter bestehen [35]. 1972 wurde die Definition eines Tensids in der DIN 53900 festgelegt. Demnach ist ein Tensid eine chemische Substanz, die sich gelöst an Grenzflächen anreichert (Abbildung 4) wodurch wichtige physiko-chemische und chemische Eigenschaften des Lösungsmittels wesentlich beeinflusst werden.

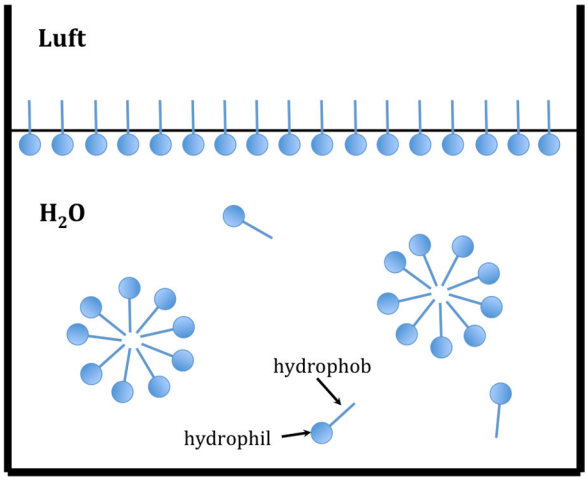


Abbildung 4: Verhalten von Tensiden in Wasser und an Grenzflächen.

Diese Beeinflussung wird vornehmlich ab einer bestimmten Tensidkonzentration deutlich, bei welcher die spezifischen Leitfähigkeit κ, die Oberflächenspannung σ, der osmotische Druck π und die Solubilisierung entscheidend verändert werden (Abbildung 5). Diese Konzentration wird **kritische Mizellbildungskonzentration (cmc)** genannt und entspricht der Konzentration, bei welcher Tenside zu Mizellen aggregieren. Dabei steigt die spezifische Leitfähigkeit nach Überschreitung der cmc deutlich weniger an; die Oberflächenspannung nimmt kontinuierlich ab und erreicht bei der cmc ein Plateau; der osmotische Druck bleibt nach Überschreitung der cmc konstant. Eine Solubilisierung hydrophober Verbindungen wird erst durch die Bildung von Mizellen realisiert und steigt anschließend mit steigender Tensid- und Mizellkonzentration.

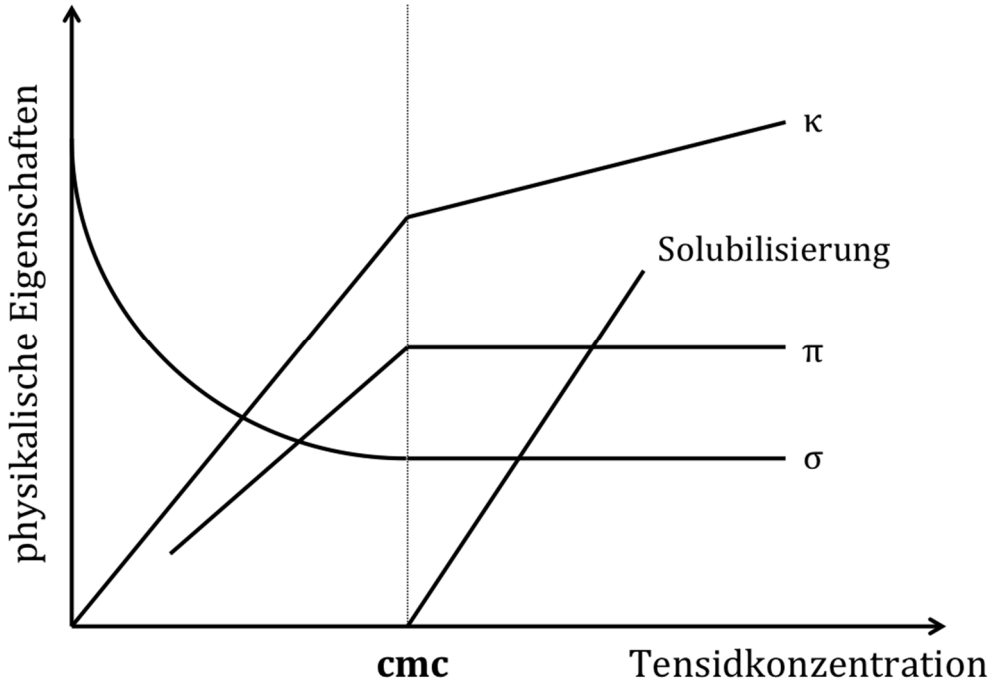


Abbildung 5: Änderung der physikalischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration

Im Allgemeinen sind Amphiphile oder Tenside blockartig aufgebaut. Unter den **niedermolekularen Amphiphilen** ist das ionische Natriumlaurylsulfat (SDS) ein häufig verwendetes Tensid, das nicht nur bei Haushaltsmitteln wie Waschmittel oder Kosmetika eingesetzt wird, sondern beispielsweise auch zum Denaturieren von Proteinen genutzt wird [36]. Nichtionische Sorbitanfettsäureester (Spans) und ihre hydrophileren Polyethylenoxid-Fettsäureester (Tweens) gehören ebenfalls zu den meist genutzten Tensiden, vor allem bei der Stabilisierung von Emulsionen in pharmazeutischen Anwendungen. In Kombination stabilisieren sie auch Doppelemulsionen (Wasser-in-Öl-in-Wasser), die als Vesikel für wasserlösliche Wirk- oder Nährstoffe genutzt werden können. Dabei stabilisieren die hydrophoberen Spans

die Wasser-in-Öl-Emulsion, die hydrophileren Tweens die Öl-in-Wasser-Emulsion [37], entsprechend der Bancroft-Regel.
Darüber hinaus gibt es eine Bandbreite verschiedener Tensid-Typen, die entsprechend ihrer Struktur unterschieden werden können:

Ionische Tenside bestehen aus einer hydrophoben und einer hydrophilen Komponente mit einer oder mehreren ionischen funktionellen Gruppen. Typische Vertreter anionischer Tenside sind Alkylsulfate wie das bereits erwähnte SDS, Alkylethersulfate, Alkylcarboxylate oder Alkylbenzolsulfonate. Kationische Tenside zeichnen sich meistens durch quartäre Ammoniumgruppen aus, wie z.B. Benzethoniumchlorid oder Cetyltrimethylammoniumbromid.

Ampholytische Tenside besitzen neben der hydrophoben Komponente sowohl kationische als auch anionische Komponenten. Ihr ionischer Charakter ist daher pH-abhängig und kann entsprechend eingestellt werden. Zu den ampholytischen Tensiden gehören z.B. Sulfo-, Alyklimidazolinium- und Amidoalkyl-Betaine.

Nichtionische Tenside besitzen neben der hydrophoben Komponente nichtionische hydrophile Komponenten und bilden entsprechend in wässrigen Lösungen keine Ionen aus. Zu den nichtionischen Tensiden gehören z.B. Alkylethoxylate, Alkylphenol-ethoxylate, Alkylpolysaccharide und nichtionische amphiphile Block-Copolymere. Letztere werden im folgenden Kapitel näher behandelt.

I.4 Amphiphile Polymere

Amphiphile Polymere bestehen aus hydrophoben und hydrophilen Kettensegmenten und sind in Anlehnung an niedermolekulare Tenside meist blockartig aufgebaut. Allerdings bieten polymere Amphiphile neben Diblock- Triblock oder Multiblockcopolymeren breitere strukturelle Möglichkeiten, z.B. Propf-Copolymere oder sternförmige und hochverzweigte Strukturen, die durch verschiedene Synthese-strategien erhalten werden können. Nicht nur durch die Struktur und die Auswahl der Monomere, sondern auch durch Variierung der absoluten und relativen Kettenlänge können Eigenschaften von Polymeren spezifisch angepasst werden.
Außerdem weisen sie in manchen Anwendungen, beispielsweise bei der Herstellung von Emulsionen, im Vergleich mit ihren niedermolekularen Analoga eine größere Stabilität gegenüber Phasentrennung auf.

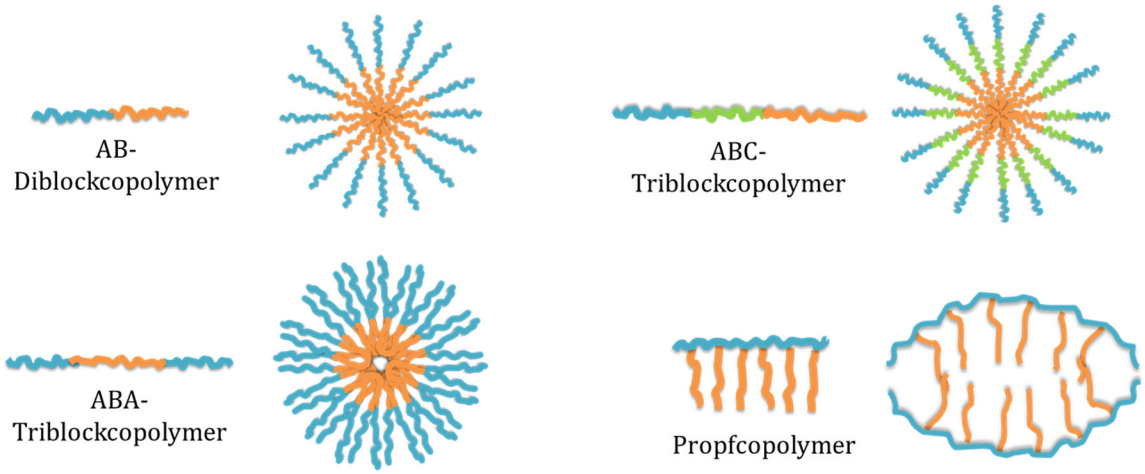


Abbildung 6: Assemblierung amphiphiler Polymere.

Die meisten amphiphilen Blockcopolymere sind nicht-ionische Polymere, die wie niedermolekulare Tenside in wässrigem Medium zu Überstrukturen aggregieren (siehe Abbildung 6). Ein bekanntes Beispiel für amphiphile Blockcopolymere sind Poloxamere, ABA-Triblockcopolymere aus Polyethylenoxid (PEO) und Polypropylenoxid (PPO), die von BASF SE entwickelt wurden und unter dem Handelsnamen Pluronics vertrieben werden [38, 39]. In wässrigen Lösungen bilden amphiphile Blockcopolymere meist sphärische Mizellen aus, wobei die hydrophoben Kettensegmente im Mizellinnern assemblieren, während die hydrophilen Kettensegmente die Mizellschale darstellen [40-42], während sich bei Pfropf-Copolymeren die hydrophoben Seitenketten zusammenlagern [43]. ABC-Triblockcopolymere, die aus drei verschiedenen Monomeren aufgebaut werden, können komplexere Mizellen ausbilden.

Neben der in Abbildung 6 schematisch dargestellten Aggregation zu Multi-Schalen-Mizellen können durch geeignete Wahl der Monomere auch Multi-Kompartiment-Mizellen dargestellt werden (Abbildung 7). Kubowicz et al. stellten ABC Triblockcopolymere vor, die aus einem hydrophilen Block mit Morpholinium-einheiten und zwei hydrophoben Blöcken, einem aromatischen und einem fluorreichen Block, aufgebaut sind. Diese bilden in wässrigen Lösungen Mizellen mit einer hydrophilen Mizellkorona und einem hydrophoben Mizellkern mit Subdomänen im Nanometerbereich.

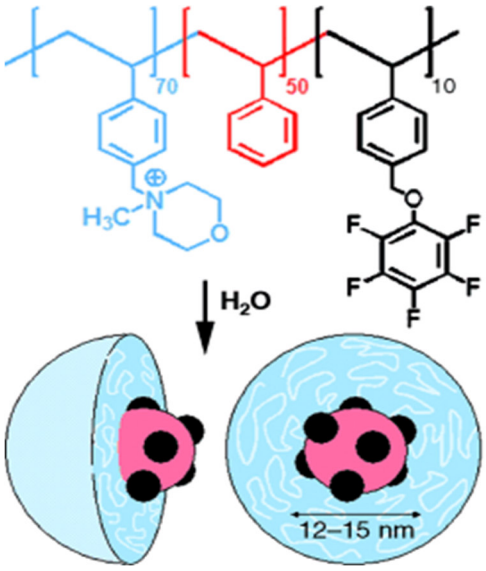


Abbildung 7: Multi-Kompartiment-Mizellen [1].

I.4.1 Synthese und Anwendung

Zur Darstellung amphiphiler Polymere existieren verschiedene gut untersuchte Synthesestrategien. Ein klassisches Syntheseverfahren, das eine gute Kontrolle über Ketten- und Blocklängen verspricht, ist die lebende ionische Polymerisation, wie zum Beispiel die **kationische lebende Polymerisation** von Vinylethern, wobei die hydrophilen Gruppen etwa Carboxylationen, die hydrophoben Gruppen Alkylketten tragen [44]. Mit kationischer lebender Polymerisation können aus hydrophilen und hydrophoben Monomeren sowohl wohl definierte Blockcopolymere als auch statistische Copolymere dargestellt werden. Während beide Formen sowohl hydrophile als auch hydrophobe Eigenschaften aufweisen, bilden Blockcopolymere in wässriger Lösung Mizellen, während statistische Copolymere in der Regel molekular dispergiert vorliegen [45]. Zu den anionischen Polymerisationsmethoden zählen vor allem **ringöffnende Polymerisationen (ROP)**. Norased *et al.* stellten durch anionische ROP von ε-Caprolacton an Malein-terminiertes PEG-OH amphiphile Blockcopolymere her, die zu Mizellen assembliert und mit Doxorubucin beladen wurden (Abbildung 8). Durch die Malein-Funktionalisierung der hydrophilen Mizellschale konnten Targeting-Peptide angebracht werden, welche solche Mizellen zu potentiellen Drug Delivery Systemen machen [46]. Auch Triblock-Copolymere lassen sich via ROP herstellen, wobei neben einem hydrophilen und einem hydrophoben Block beispielsweise ein dritter stimulus-responsiver Block eingebaut werden kann. Durch Einführung eines pH-responsiven Blocks etwa können sowohl Mizellgröße, als auch cmc durch den pH-Wert der wässrigen Lösung eingestellt werden [47].

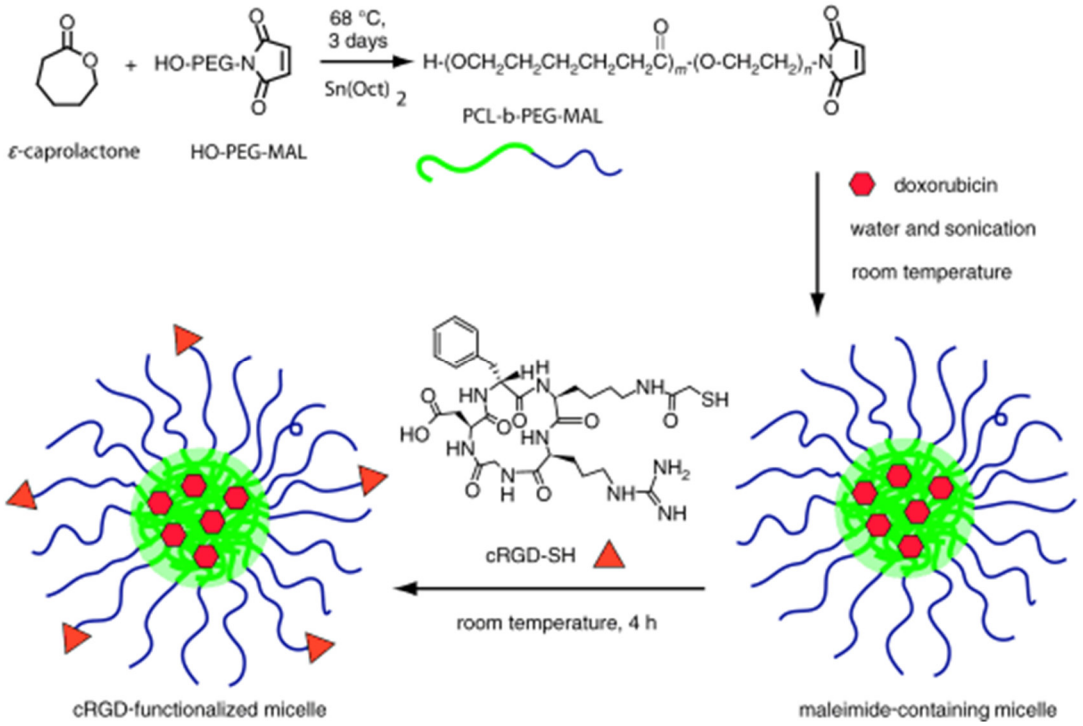


Abbildung 8: ROP von ε-Caprolacton an Malein-terminiertes PEG-OH [46].

Lebende radikalische Polymerisationsmethoden werden ebenfalls genutzt, um amphiphile Polymere darzustellen. Die von Matyjaszewski entwickelte **ATRP (Atom Transfer Radical Polymerization)** unterbindet Kettenabbruchreaktion durch den Einsatz von Kupfer-Katalysatoren und Alkylhaliden als Initiatoren, sodass man wohldefinierte Blocklängen und geringe Polydispersitäten erhält [48]. Neben Di- oder Triblöcken können auch amphiphile Pfropf-Copolymere hergestellt werden [49]. Jiang *et al.* stellten via ATRP responsive Blockcopolymere dar, die aus einem hydrophilen PEO-Block und einem hydrophoben Block, welcher aus pyren-funktionalisiertem Polymethacrylat aufgebaut ist, bestehen. In wässriger Lösung bilden diese amphiphilen Polymere Mizellen aus, die allerdings durch UV-Licht desintegriert werden können, indem die Pyrengruppen abgespalten werden und damit den hydrophoben Block in einen hydrophilen umwandeln [50] (Abbildung 9).

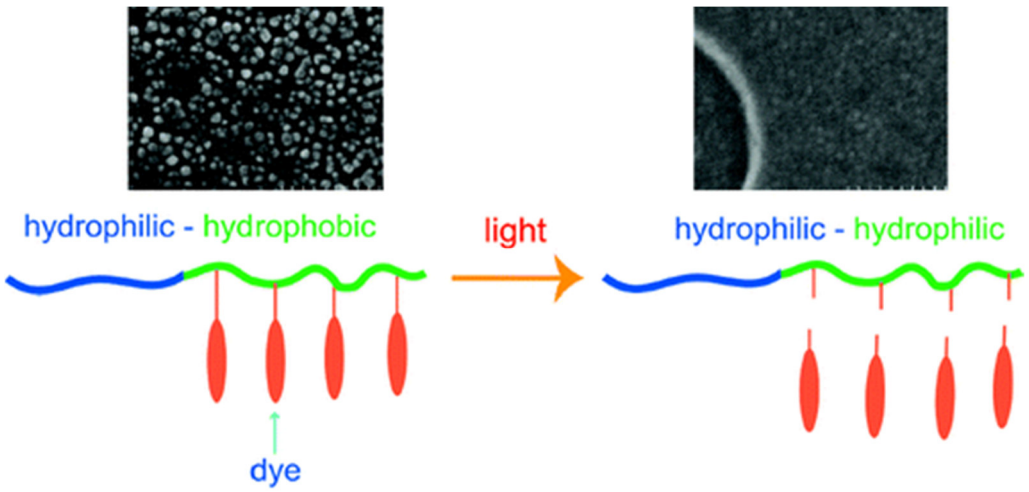


Abbildung 9: Umwandlung eines hydrophoben Blocks in einen hydrophilen Block durch Desintegration von Pyrengruppen durch UV-Licht [50].

Eine weitere spezielle Form der radikalischen Polymerisation zur Herstellung wohldefinierter Polymerstrukturen ist **RAFT (Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer)**. RAFT Polymerisationen können oft direkt in Wasser und bei Raumtemperatur durchgeführt werden und eignen sich zur Herstellung wasserlöslicher oder amphiphiler Polymere und Copolymere. Ähnlich wie bei ATRP können komplexere Strukturen dargestellt werden, die verschiedene Eigenschaften und Responsivitäten innehalten, um als Basis für Drug-Delivery-Systeme zu fungieren [51].

Durch lebende Kettenwachstumspolymerisationen lassen sich somit diverse amphiphile Block-Copolymere herstellen. Allerdings sind die Verfahren meist aufwendig und werden industriell bisher nur begrenzt eingesetzt. Auch die Synthese von Block-Copolymeren mit niedrigem Molekulargewicht (M_w<10000 g/mol) schwierig umzusetzen. Darüber hinaus ist die Auswahl der Monomere beschränkt.

Darstellung durch Stufenwachstumsreaktionen

Verfahrenstechnisch einfach umzusetzen sind **Polyadditionen** oder **Polykondensationen,** wodurch ebenfalls amphiphile Polymere hergestellt werden können. Polyester sind Polykondensate, die aus Dicarbonsäuren bzw. aktivierten Dicarbonsäurederivaten und Diolen im Bulk dargestellt werden. Amphiphile Polyester können interessante Grenzflächenaktivitäten aufweisen, wie beispielsweise Polyester-Copolymere aus Polyethylenoxid und Sebacinsäure, die sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch in Wasser löslich sind. Sie bilden mizellähnliche Aggregate aus, deren Struktur mit der Polarität des Lösungsmittels umkehrbar ist [52] (Abbildung 10).

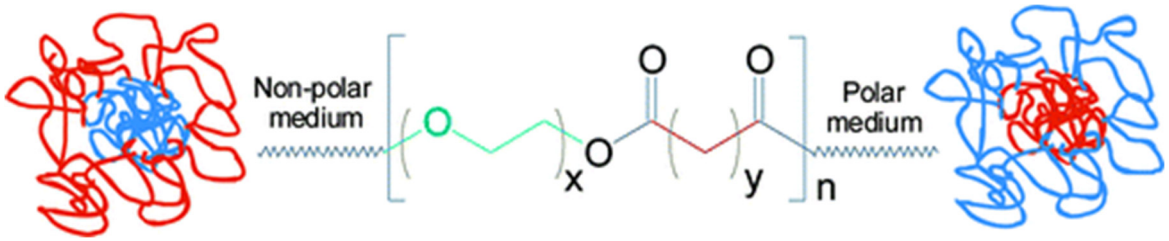


Abbildung 10: Invertierbare Mizellen Polyester-Copolymeren [52].

Solche umkehrbaren Amphiphile können beispielsweise zur Stabilisierung und Reduktion von Nanopartikeln genutzt werden. Die PEG-Segmente bilden dabei Pseudo-Kronenether, während die gebundenen Nanopartikel durch Oxidation von PEG-Fragmenten reduziert werden [53].

Bei der Herstellung von Block-Copolymeren ist die Methode der Polykondensation allerdings limitiert. Beim Einsatz von zwei Monomeren sind nur alternierende Strukturen möglich; werden mehr als zwei Monomere eingesetzt, erhält man statistische Strukturen. Auch ist die Herstellung langer Blöcke, z.B. durch die Polymerisation unterschiedlicher Prepolykondensate praktisch nicht möglich, da neben der Polykondensation auch eine Depolymerisierung durch Verseifung der Estergruppen auftritt. Es handelt also um eine thermisch-reversible Reaktion.

Polyadditionsreaktionen hingegen ermöglichen die Herstellung segmentierter und multi-segmentierter Polymere und die Kombination unterschiedlicher Eigenschaften durch Verknüpfung mehrerer verschiedener Monomere. Vor allem Isocyanatreaktionen sind eine einfache und versatile Verknüpfungsmethode nach dem Baukastenprinzip. Polyurethane werden aus Diisocyanaten und Diolen hergestellt. Umfangreiche Anwendungen als Formkörper, Schaumstoffe und Fasern finden Polyurethane mit thermoplastischen Eigenschaften. Diese werden aus Diisocyanaten, makromolekularen Diolen/Diaminen (Weichsegmente) und niedermolekularen Diolen/Diaminen (Hartsegmente) hergestellt [54]. Durch die Polaritätsunterschiede ist eine anschließende Separation der Hart- und Weichsegmente möglich.

Amphiphile Polyurethane können z.B. mit hydrophoben Weichsegmenten und ionischen oder ionogenen Hartsegmenten hergestellt werden, wobei hier die ionogenen Gruppen anschließend durch Neutralisation in ionische Gruppen überführt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Polyaddition von hydrophoben und nicht-ionischen hydrophilen Weichsegmenten (vergleiche hierzu auch Kapitel V.1).

Zusammenfassung

Die oben genannten lebenden Kettenwachstumsreaktionen zur Synthese amphiphiler Polymere zeichnen sich durch eine gute Kontrolle über Molekulargewicht und chemische Einheitlichkeit der Produkte aus, und sind damit attraktive Methoden für die Herstellung komplexerer intelligenter Systeme, beispielsweise Drug-Delivery-Systeme. Allerdings besteht in der industriellen Anwendung ein wesentlicher Nachteil in der schwierigen verfahrenstechnischen Umsetzung im großtechnischen Maßstab. Vor allem die lebenden radikalischen Polymerisationen wie ATRP und RAFT konnten sich bisher industriell noch nicht durchsetzen. Im Gegensatz dazu sind Polyadditionen und Polykondensationen im Allgemeinen verfahrenstechnisch leicht umsetzbare Reaktionen. Durch den Stufenwachstumsmechanismus entstehen Polymere mit höherer Polydispersität (PDI $\simeq$ 2). Doch gerade für die Anwendung in der Solubilisierung hydrophober Wirkstoffe können amphiphile Polyaddukte gut geeignete Systeme darstellen, wie in dieser Dissertation gezeigt wurde (vergleiche Kapitel V).

II. PLURONICS ALS SOLUBILISATOREN

Struktur-Wirkungsbeziehungen und Solubilisierungsmechanismen

II.1 Einleitung

Die Gesamtstruktur der Dissertation wurde in Kapitel I bereits vorgestellt. Das erste große Ziel dieser Dissertation war die Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen bei der mizellaren Solubilisierung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen (Abbildung 11). Der erste Teil dieser Arbeit befasst sich im Detail mit der physikochemischen Aufklärung von Solubilisierungsmechanismen und Struktur-Wirkungsbeziehungen von Pluronics, welche sich aus einem breiten Solubilisator-Screening als geeignete und interessante Polymere für systematische Studien hervortaten.

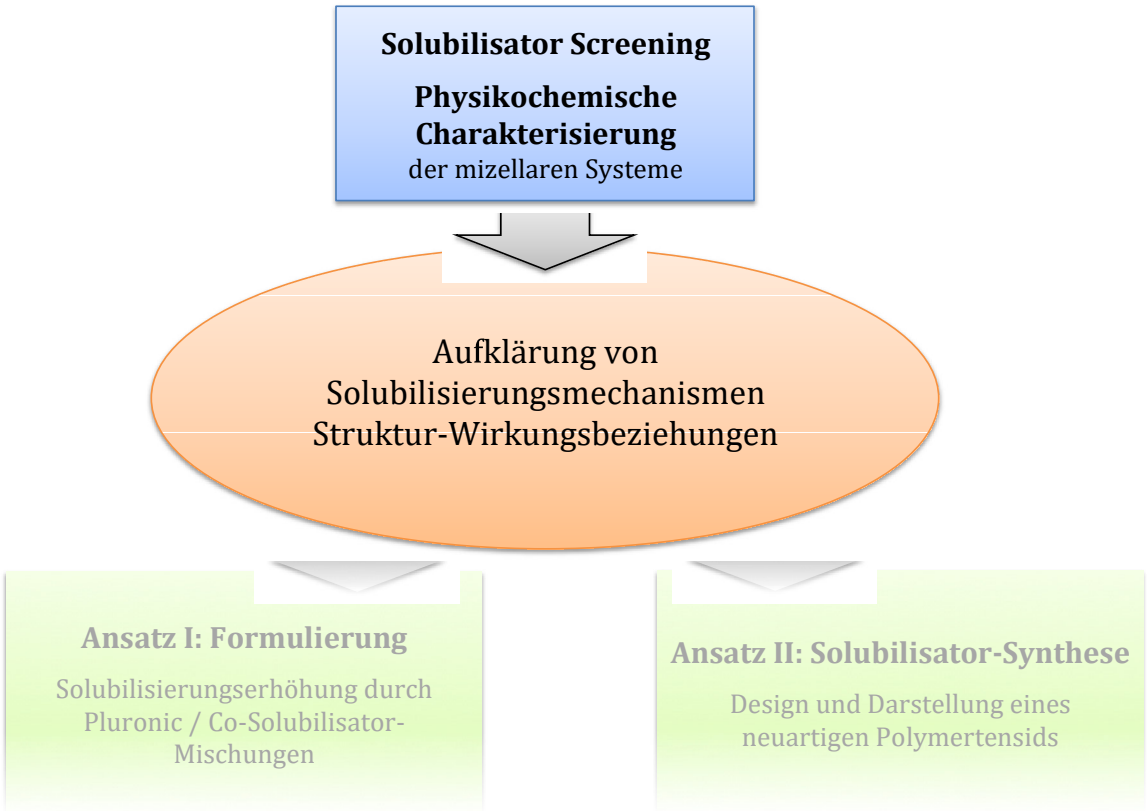


Abbildung 11: Einordung von Kapitel II in den Kontext der Dissertation.

II.1.1 Das Konzept

Die Herangehensweise bei der Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen ist schematisch in Abbildung 12 dargestellt. Zunächst wurde eine Bandbreite verschiedener Polymer-Solubilisatoren gescreent, um erste Trends ausfindig zu machen. Dabei stellten sich die Poloxamere Pluronics als besonders interessant heraus, da sie für verschiedene Wirkstoffe konsistente Trends in ihrer Solubilisierungskapazität zeigten. Darüber hinaus eignen sich Pluronics für systematische Untersuchungen, da verschiedene Ketten- und Blocklängen desselben Polymertyps verfügbar sind. Durch eine umfassende physikochemische Charakterisierung wurden Struktur-Wirkungsbeziehungen anhand der Solubilisierung von vier verschiedenen Wirkstoffen, nämlich Fenofibrat, Fluxapyroxad, Isoproturon und Carbamazepin aufgeklärt. Es wurden drei verschiedene Solubilisierungsmechanismen erarbeitet, welche von der Struktur der Wirkstoffe abhängen.

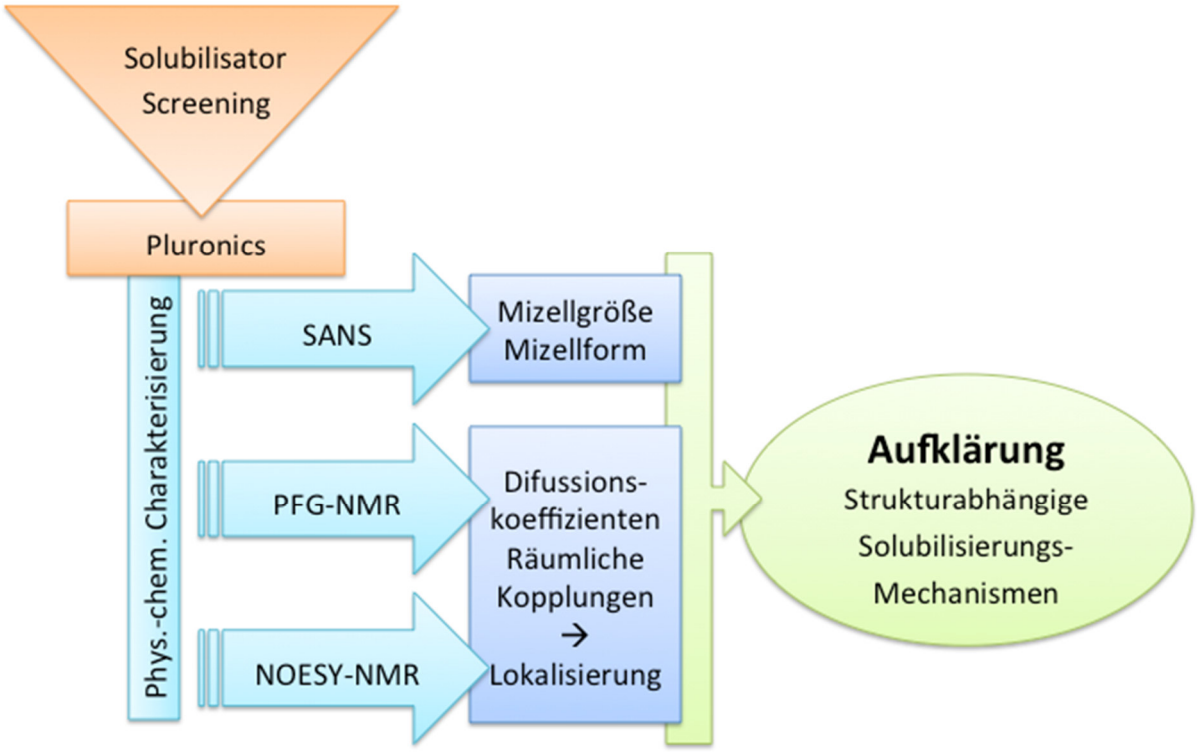


Abbildung 12: Konzept zur Aufklärung von Solubilisierungsmechanismen und Struktur-Wirkungsbeziehungen.

Für ein besseres Verständnis werden im Folgenden nach einer umfassenderen Betrachtung der mizellaren Solubilisierung die verwendeten Methoden für die Charakterisierung näher erläutert.

II.1.2 Mizellare Solubilisierung

Bei einer mizellaren Solubilisierung wird eine schwerlösliche Substanz durch reversible Wechselwirkung mit Mizellen eines Tensids spontan gelöst, wodurch eine thermodynamisch stabile isotrope Lösung entsteht [55, 56].
In einem binären System bestehend aus Wasser und Tensid muss die Tensidkonzentration oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc) liegen [57] (vergleiche auch Seite 7).

Thermodynamisch betrachtet ist die Solubilisierung eine Verteilung des Solubilisats zwischen Mizelle und Wasser. Daraus folgt die **freie Standardenthalpie für Solubilisierung ΔG_S^0**:

$$\Delta G_S^0 = -RTlnK \qquad (1)$$

R: universelle Gaskonstante
T: absolute Temperatur
K: Verteilungskoeffizient

Bei der Solubilisierung durch Mizellen sind unterschiedliche Positionen des Solubilisats möglich (Abbildung 13), die von dessen Polarität abhängen [4]. Bei hydrophilen Komponenten kommt es zu einer Adsorption an die Mizelle (a) oder im Falle von nichtionischen Tensiden mit einer hydrophilen Polymerkorona (z.B. Polyethylenoxid) zu einer Einlagerung in die Polymerketten (b). Semi-polare Komponenten liegen innerhalb der Palisadenschicht der Mizelle, wobei die Eindringtiefe mit steigender Hydrophobizität zunimmt (c). Unpolare Solubilisate sind im Mizellkern lokalisiert (d).

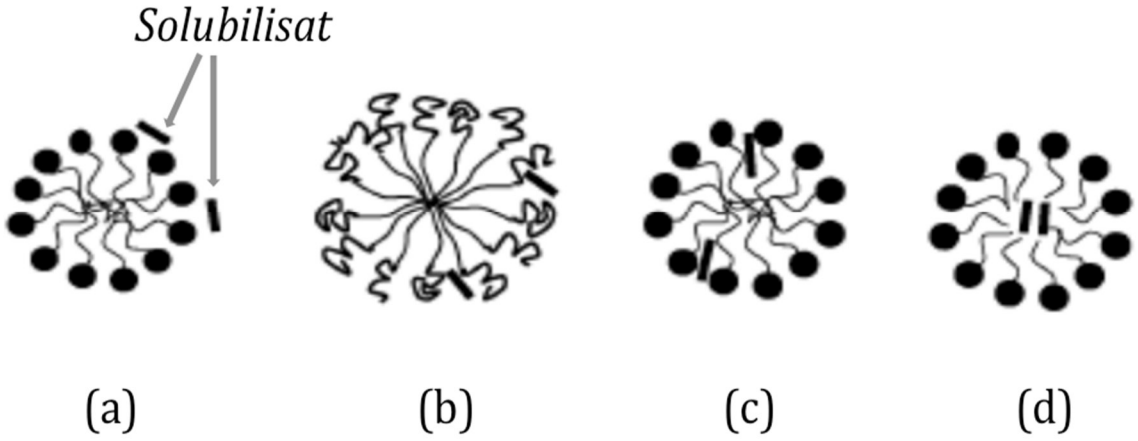


Abbildung 13: Mögliche Positionen eines Solubilisats.

Einfluss äußerer Faktoren

Die mizellare Solubilisierung kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Dazu gehören z.B. die Struktur des Solubilisats, die Mizellstruktur, Temperatur, pH-Wert oder auch die Anwesenheit von Elektrolyten oder Lösungsvermittlern.

Polarität, Polarisierbarkeit, Molekulargewicht, Form und Größe des Solubilisats spielen bei der Solubilisierung eine große Rolle [58], da diese Faktoren einen entscheidenden Einfluss auf die Löslichkeit haben. Da der Einfluss dieser Faktoren allein auf die Löslichkeit sehr komplex und nicht einfach zu verallgemeinern ist, werden u.a. Computermodelle für eine Vorhersage herangezogen [59]. Auch die Existenz von Polymorphen bei festen Solubilisaten hat einen großen Einfluss auf die Solubilisierung [60, 61]. Eine einfache und häufig verwendete Klassifizierung des Solubilisats geschieht über dessen Wasserlöslichkeit [62].

Die **Mizellstruktur** spielt bei der Solubilisierung im Mizellkern eine große Rolle. Hier hat v.a. die hydrophobe Komponente einen großen Einfluss, da sie den bestimmenden Faktor für die cmc darstellt [63, 64]. Durch die Wahl einer längeren hydrophoben Kette kann z.B. die Solubilisierung verbessert werden [65]. Dieser Effekt ist allerdings durch die zunehmende Hydrophobizität und damit zunehmende Instabilität der Mizellen limitiert. Außerdem erhält man bei gleicher hydrophober Kettenlänge für nichtionische Tenside die höchste Solubilisierung, gefolgt von kationischen und anschließend von anionischen Tensiden. Dieser Effekt kann auf das pro Kopfgruppe eingenommene Volumen zurückgeführt werden. Je größer dieses ist, desto geringer ist die Dichte des Mizellkerns, der somit mehr Solubilisat unterbringen kann [66].

Der Effekt der **Temperatur** auf die Solubilisierung kann durch entsprechende experimentelle Settings genutzt werden. Eine Temperaturerhöhung führt z.B. zu einer besseren Löslichkeit des Solubilisats und bei nichtionischen Tensiden zu einer kleineren cmc [67-69].

Der **pH-Wert** hat einen entscheidenden Einfluss auf ionisierbare Tenside. So kann z.B. bei anionischen Tensiden eine Steigerung des pH-Werts eine Herabsetzung der cmc und eine Erhöhung der Solubilisierung bewirken [70]. Auch kann der pH-Wert einen direkten Effekt auf die Löslichkeit basischer bzw. saurer Wirkstoffe haben und somit die Solubilisierung beeinflussen [71, 72]. Die **Anwesenheit von Elektrolyten** wirkt sich auf die Solubilisierung aus. So können Elektrolyte die Mizellbildung von ionischen Tensiden stören, was eine negative Auswirkung auf die Solubilisierung hat [73, 74].

Co-Solvenzien wie z.B. Alkohole können die Solubilisierung zusätzlich unterstützen. Sie können auch einen direkten Einfluss auf die Mizellisierung ausüben z.B. durch Herabsetzen der cmc [75, 76] oder auch zu Strukturänderungen der Mizelle führen [77].

Wechselwirkungen zum Solubilisat

Bei Block-Copolymeren ist der Solubilisierungsprozess v.a. von der Wechselwirkung zwischen dem schwer löslichem Solubilisat und den Polymer-Blöcken abhängig [78-81]. Bei guter **Kompatibilität** erreicht man somit höhere Solubilisierungswerte. Daher halten Block-Copolymeren strukturell einen großen Vorteil inne, da durch Anpassung der Polymer-Blöcke durch geeignete Auswahl der Monomere nahezu jede Substanz solubilisiert werden kann [82]. Die Kompatibilität zwischen dem Polymer und dem Solubilisat kann über den **Flory-Huggins Wechselwirkungsparameter χ** beschrieben werden. Je kleiner χ ausfällt, desto besser ist die Wechselwirkung zwischen Solubilisat und Mizellkern.

$$\chi = \left(\delta_s - \delta_p\right)^2 \frac{V_s}{kT} \qquad (2)$$

$\delta_s \left[\left(\frac{J}{cm^3}\right)^{\frac{1}{2}}\right]$: Hildebrand Löslichkeitsparameter des Solubilisats

$\delta_p \left[\left(\frac{J}{cm^3}\right)^{\frac{1}{2}}\right]$: Hildebrand Löslichkeitsparameter des hydrophoben Blocks des Polymers

$V_s[cm^3]$: molares Volumen der Solubilisats

$k \left[\frac{J}{K}\right]$: Boltzmann-Konstante

$T[K]$: Temperatur

Neben einer möglichst guten Kompatibilität haben auch die Längen der jeweiligen Blöcke einen entscheidenden Einfluss auf die Solubilisierung, da dadurch die Mizellstruktur bedeutend variiert wird. Ein langer hydrophober Block bewirkt die Ausbildung eines großen Kerns, der in der Lage ist mehr Solubilisat aufzunehmen. Lange hydrophile Ketten führen zu einem Anstieg der cmc. Bei gleicher Polymerkonzentration liegt somit ein kleinerer Anteil an Polymer in Mizellform vor, was zu einem Absenken der Solubilisierung führt. Dieser Trend kann jedoch nicht unendlich fortgeführt werden, da ebenfalls das Verhältnis zwischen hydrophoben und hydrophilen Anteilen einen entscheidenden Einfluss auf Aggregationsverhalten des Polymers und somit auch auf die Solubilisierung besitzt [83]. Überwiegt der hydrophobe Anteil, ist die Stabilität der Mizellen in wässriger Phase nicht mehr gegeben. Bei zu hohem Anteil von hydrophilen Blöcken kommt es zu einer Limitierung der Mizellisierung.

Neben den eigenen Struktureigenschaften von Solubilisat und Mizelle spielen zusätzlich die strukturellen Wechselwirkungen untereinander und damit ihr Einfluss auf die

Solubilisierung eine entscheidende Rolle. Diese sogenannten Struktur-Wirkungsbeziehungen sind weitgehend noch nicht aufgeklärt und stellen eine bedeutende Herausforderung dar. Durch fundierteres Wissen über Solubilisierungsmechanismen könnten Solubilisierungskapazitäten von bestehenden Systemen gezielt verbessert oder maximiert werden. Die Relevanz von Solubilisierung in biomedizinischen oder agrochemischen Anwendungen wurde bereits oben dargelegt. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit der Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen und Solubilisierungsmechanismen, um eine Methode für gezielte Maximierung von Solubilisierungskapazitäten zu entwickeln.

II.1.3 Solubilisierung durch Pluronics

Ein umfangreich untersuchtes Block-Copolymer-System stellen Pluronics dar. Es handelt sich um Triblock-Copolymere mit einer A-B-A-Struktur, wobei B mit Polypropylenoxid (PPO) die hydrophobe Komponente und A mit Polyethylenoxid (PEO) die hydrophile Komponente darstellt. Blocklängen und Blocklängenverhältnisse können bei Pluronics breit variiert werden.

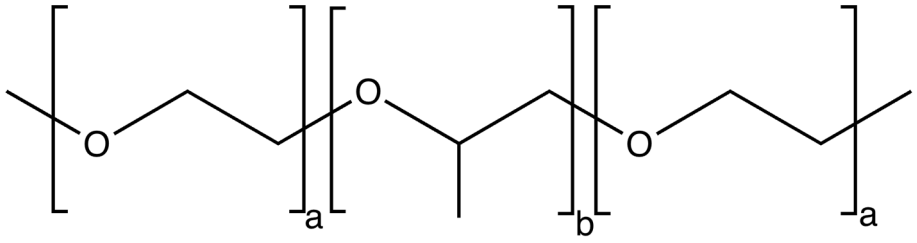


Abbildung 14: Pluronic-Struktur.

Ausgedehnte Untersuchungen zeigen eine Vielzahl an Faktoren, wie z.B. Temperatur, Polymerkonzentration, Elektrolytkonzentration, PPO-Blocklänge und EO/PO-Verhältnis, die das Aggregationsverhalten und die Mizellstruktur beeinflussen. So hat z.B. die Temperatur den bereits erwähnten Einfluss auf die cmc. Steigende Temperatur führt zur Verringerung der Hydratation der PEO-Ketten und somit zu einer Begünstigung der Interaktion der PPO-Blöcke, was in einer leichteren Mizellisierung der Pluronics und somit in einer Absenkung der cmc, resultiert [69, 84-86]. Den gleichen Effekt auf die cmc und die Mizellisierung erhält man durch Hinzufügen von Salz zur Pluronic-Lösung [87].

Unterhalb der cmc liegen Pluronics als Unimere in wässriger Lösung vor. Überschreitet man die cmc und die kritische Mizellbildungstemperatur (cmt) bilden sich zunächst sphärische Mizellen mit einer Kern-Schale Morphologie aus, die im Gleichwicht mit gelösten Unimeren stehen. Mit steigender Temperatur nimmt die Mizellkonzentration zu, sodass zu einer kubischen Anordnung der Mizellen zu einer lyotropen Mesophase

(MP) kommen kann. Infolgedessen verringern sich die intermizellaren Wechselwirkungen durch Bildung von ellipsoiden Mizellen. Bei weiterem Temperaturanstieg formen sich dann hexagonal angeordnete Stäbchenmizellen und anschließend große Aggregate durch lamellare Anordnung der Pluronics, die dann eine trübe Dispersion bilden [88, 89]. Diese **reversiblen Phasenübergänge** (isotrope Lösung →▯ kubische MP →▯ hexagonale MP →▯ lamellare MP) können neben der Steigerung der Temperatur auch durch Erhöhung der Pluronic-Konzentration erreicht werden.

Die PPO-Blocklänge spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle, da durch eine längere Kette die jeweiligen Phasenübergänge bereits bei niedrigerer Temperatur und Konzentration erreicht werden. Pluronics mit kleinerem EO-Anteil, d.h. einem kleineren EO/PO Verhältnis können oberhalb der cmc/cmt direkt in die hexagonale Phase übergehen (EO/PO~0,25) bzw. bei noch kleinerem Verhältnis direkt lamellare Strukturen als erste Mesophase ausbilden (EO/PO~0,15). Pluronics mit einem EO/PO-Verhältnis kleiner als 0,1 sind bei Raumtemperatur nicht mehr wasserlöslich [90].

Pluronics werden wegen ihrer Fähigkeit zur Mizellbildung genutzt, um hydrophobe Substanzen zu solubilisieren und finden daher u.a. im pharmazeutischen Bereich zahlreiche Anwendungen als Transportsysteme für hydrophobe Wirkstoffe [91, 92]. Dabei wird der bereits aus Gleichung 3 bekannte **Verteilungskoeffizient *K*** herangezogen, um eine Aussage über die **Effektivität als Wirkstofftransportsystem** treffen zu können.

$$K = \frac{S_m}{S_w} \qquad (3)$$

S_m: Solubilisatkonzentration in der Mizelle
S_w: Solubilisatkonzentration in wässriger Phase

K hängt mit der Mizellstruktur zusammen und besitzt bei guten hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen höhere Werte. Somit kann der Verteilungskoeffizient z.B. durch den Einsatz von Pluronics mit langen PPO- bzw. kurzen PEO-Blöcken erhöht werden [93], wie auch durch Erhöhung der Temperatur [85, 94] oder durch Hinzufügen eines Salzes [95]. Durch Einstellen des pH-Wertes kann bei ionisierbaren Wirkstoffen wiederum eine rapide Verschiebung des Verteilungskoeffizienten in Form einer Freisetzung in die Wasserphase ermöglicht werden [96]. Diese zahlreichen möglichen Variationen zur Steuerung der Solubilisierung sind für effektive Wirkstofftransportsysteme von großem Vorteil.
Die mizellare Solubilisierung von hydrophoben Stoffen führt außerdem zu einer **Veränderung des Aggregationsverhalten und der Mizellstruktur** der Pluronics. So tritt eine Herabsetzung der cmc/cmt und eine begünstigte Mizellbildung ein, die somit

eine Verschiebung des Gleichgewichts Mizellen ⇔ Unimere zugunsten der Mizellen bewirkt [96, 97]. Das liegt u.a. an der Hydrophobierung des Mizellkerns, aufgrund der Verdrängung von eingelagertem Wasser durch das Solubilisat [98].
Außerdem kommt es zu einer Vergrößerung des Mizellkerns und zu einer höheren Aggregationszahl. Das Ausmaß dieser Effekte auf das Aggregationsverhalten hängt stark von der Polarität der Solubilisate ab. So wurde z.B. gezeigt, dass bei der Solubilisierung von unterschiedlichen Kohlenwasserstoffen die oben genannten Beeinflussungen mit wachsender Kettenlänge stärker werden, wobei diese bei aromatischen Kohlenwasserstoffen nochmal größer ausfallen als bei aliphatischen [99]. Auch bei der Solubilisierung von anderen Ölen mit unterschiedlicher Polarität variiert stets die Stärke des Einflusses auf das Aggregationsverhalten [100, 101]. Eine Erklärung dafür liefert u.a. die bevorzugte Position des jeweiligen Solubilisats. Abhängig von seiner Polarität kann es sich im Mizellkern, in der PEO-Corona oder ganz außerhalb der Mizelle in der Wasserphase befinden (vergleiche auch Abbildung 13). Auch eine Verteilung auf verschiedene Positionen kann auftreten [102]. Je nach Lage und Verteilung des Solubilisats sind also unterschiedlich starke Interaktionen mit der Pluronic-Mizelle möglich.

Auch die Mesophase beeinflusst das Solubilisierungsvermögen. Die kubische MP tritt dabei über einen großen Temperatur-/ Konzentrationsbereich auf und zeigt im Vergleich zur hexagonalen und lamellaren Phase zudem das höchste Solubilisierungsvermögen. Außerdem kommt es mit steigender Hydrophobizität des Solubilisats bei jeder Mesophase zu einer Vergrößerung des Gitterabstandes, das auf eine zunehmende Lokalisierung des Solubilisats innerhalb der PPO-Kerns hinweist [103]. Auch hier zeigt sich somit die Abhängigkeit der Position von seiner Polarität.

Eine theoretische Betrachtung der Solubilisierung mit Pluronics kann durch das Aufstellen der jeweiligen Terme zur Änderung der freien Enthalpie unter Annahme der Solubilisierung von Kohlenwasserstoffen in sphärische, stäbchenförmige oder lamellare Mizellen mit einer Kern-Schale-Morphologie realisiert werden. Dadurch können Vorhersagen zum Ablauf von Solubilisierungsprozessen getroffen werden und auch bereits bekannte Effekte, wie die Vergrößerung des Mizellkerns und eine höhere Aggregationszahl durch Solubilisate bestätigt werden. Theoretisch sind sogar durch Solubilisate initiierte Phasenübergänge möglich [104].

II.1.4 Methoden zur Strukturaufklärung (Theorie)

Die physikochemische Charakterisierung der mizellaren Solubilisierungssysteme steht im Fokus dieses Kapitels und ist essentiell zur Aufklärung von Struktur-Wirkungs-beziehungen. Daher werden im Folgenden die angewandten Methoden näher erläutert.

Nuclear Overhauser Enhancement SpectroscopY (NOESY)

1-dimensionale NMR Spektroskopie kann bei der Analyse von komplexeren Molekülen an ihre Grenzen stoßen, wenn es zu Signalüberlappungen oder Korrelationen spezieller Signale durch räumliche Nähe, skalare Kopplungen oder chemischen Austausch kommt. In solchen Fällen wird 2-dimensionale NMR Spektroskopie angewandt, wobei zwischen homonuklearen und heteronuklearen Methoden unterschieden wird. Zur ersteren gehört COSY (Correlated Spectroscopy), welche Wechselwirkungen zwischen Kernen durch skalare Spin-Spin-Kopplungen (Bindungen) aufnimmt, so wie auch NOESY (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy), bei der die Beziehung zwischen koppelnden Kern-Dipolen aufgenommen wird, welche räumlich übertragen werden. Zu den heteronuklearen Methoden zählen HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) und HMBC (Heteronuclear Multi Bond Correlation). In dieser Arbeit wurde NOESY verwendet, um Kopplungen zwischen Kernen zu detektieren, welche in räumlicher Nähe (<3 Å) zueinanderstehen. Auf diese Weise können Wirkstoffe innerhalb der Mizellen lokalisiert werden.

Die Intensität eines ^{1}H Signals kann durch ein Entkopplungsexperiment (NOE) verändert werden. Dabei wird ein spezifischer ^{1}H-Kern einem entkoppelten Magnetfeld B_2 über einen längeren Zeitraum (Sekunden) ausgesetzt. Die Relaxation benachbarter ^{1}H-Kerne kann durch die dipolaren Kopplungen dahingehend beeinflusst werden, dass ihre Signalintensität steigt. Diese Wechselwirkungen sind allerdings nur möglich, wenn die Distanz zwischen den beiden Kernen weniger als 3 Å beträgt, da die Intensität der dipolaren Kopplung nach r^{-6} abnimmt.

Die Pulssequenz eines NOESY-Experiments besteht aus drei aufeinanderfolgenden 90°-Pulsen. Der Einfluss auf die Magnetisierung ist in Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt.

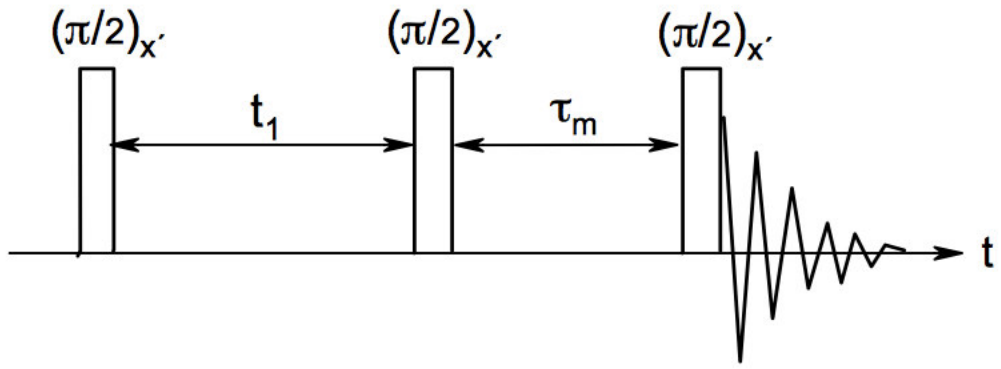


Abbildung 15: Pulssequenz eines NOESY-Experiements.

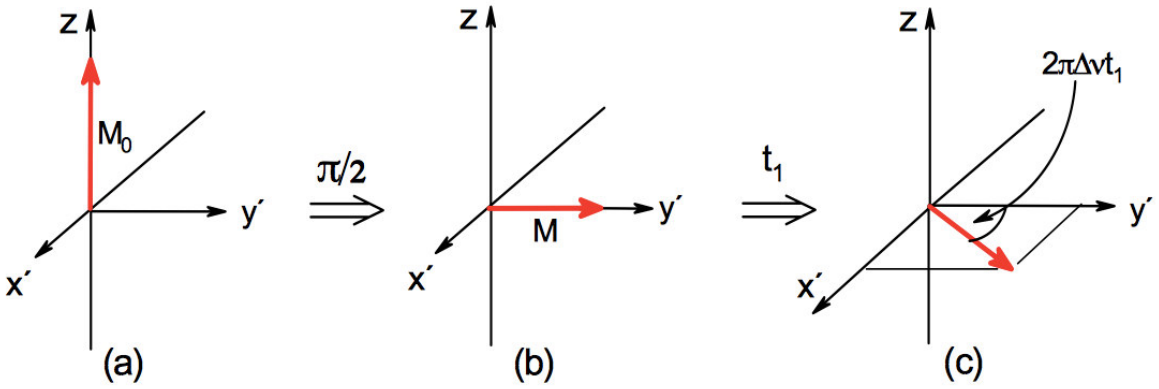


Abbildung 16: Einfluss des 90°-Puls und t1 auf die Magnetisierung des Spins.

Abbildung 16 zeigt die Magnetisierung im Boltzmann-Gleichgewicht. Ein 90°-Puls richtet die Magnetisierung M in y'-Richtung aus (b). Die Richtung der Magnetisierung rotiert daraufhin in der Zeit t_1 in der transversalen Ebene (c). Nach jeder Pulssequenz wird die Zeit t_1 durch eine bestimmte Zeit Δt_1 verlängert, welche durch das **Nyquist-Theorem** bestimmt wird:

$$\Delta t_1 = \frac{1}{2\nu} \qquad (4)$$

Abbildung 17 (c) zeigt die Orientierung der Magnetisierung nach dem 90°-Puls und t_1 (Abbildung 16 (c)) aus z-Perspektive. Der zweite 90°-Puls hat keinen Einfluss auf die x'-Orientierung der Magnetisierung, während sich der y'-Anteil des Vektors der Longitudinalebene entgegen bewegt (d). Von hier aus vollzieht sich die Relaxation der z-Komponente.

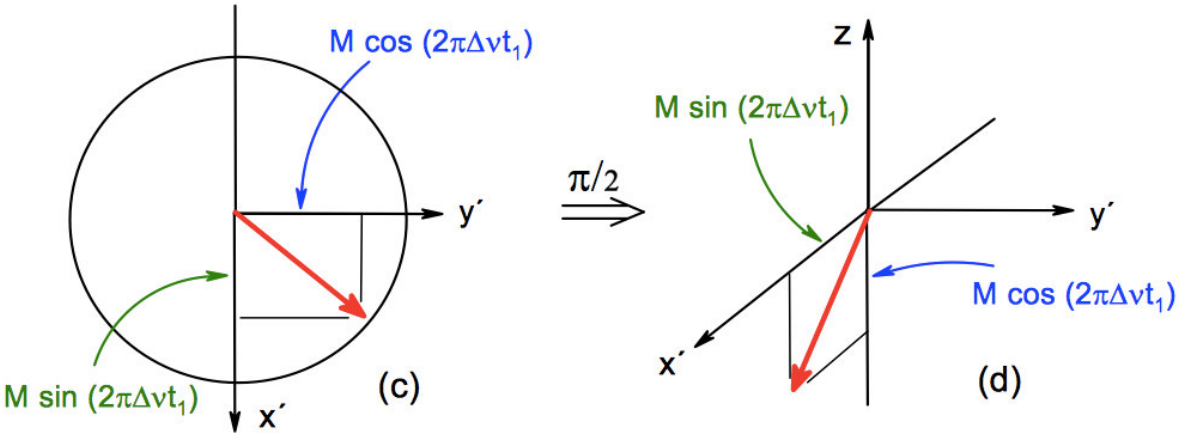


Abbildung 17: Einfluss des 180°-Puls auf die Magnetisierung.

Während der Mischzeit τ_m findet zwischen den Kernen ein Magnetisierungsaustausch über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen statt. Letztendlich orientiert der dritte 90°-Puls die Magnetisierung wieder zurück in die Transversalebene (falls eine genügend geringe Distanz zwischen den Kernen besteht). Danach werden die FIDs (free induction decay) detektiert.

Durch Fourier Transformation werden die Daten verarbeitet und t_1 und τ_m zu ω_1 bzw. ω_2 umgerechnet. Die resultierenden Signale werden in einem 2-dimensionalen Spektrum abgebildet (Abbildung 18).

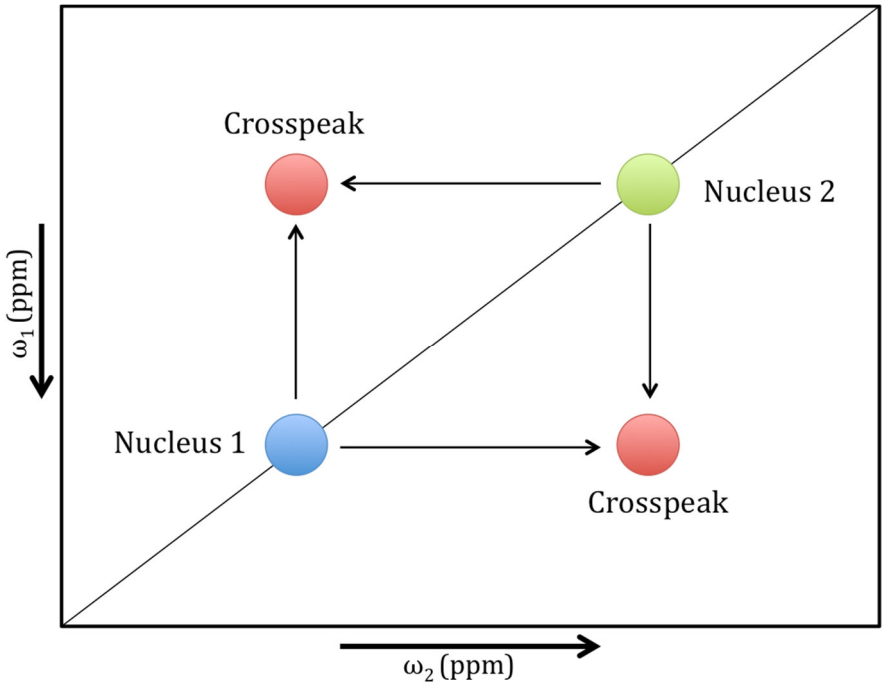


Abbildung 18: Schematische Darstellung eines 2-dimensionalem NOESY-Spektrums.

Pulsed Field Gradient (PFG)-NMR

PFG-NMR ist eine spezielle Technik, um Diffusionskoeffizienten einer Komponente in Lösung zu bestimmen. Dabei unterscheidet sie sich von anderen NMR-Methoden durch den Einsatz eines inhomogenen Magnetfeldes. Dieses Feld hat einen linearen Feldgradienten G und wechselwirkt jeweils zwei Mal während einer Pulssequenz mit dem Hauptfeld B_0. Dabei ist δ die kurze Zeitspanne, in der G aktiv ist, weshalb man die Methode auch gepulste Feldgradienten NMR nennt.

$$B = B_0 + G \qquad (5)$$

Daraus erhält man eine ortsabhängige Larmor Frequenz (z.B. in z-Richtung):

$$\omega(z) = \gamma B_0 + \gamma G z \qquad (6)$$

Abbildung 19 und Abbildung 20 zeigen die einfachste Pulsfolge für eine Spin-Echo-Sequenz. Der 90°-Puls verschiebt die Magnetisierung auf die x,y-Ebene, während τ folgt dann bei t_1 der erste FG-Puls mit der Gradientenstärke G und der Pulsdauer δ. Daraus resultiert eine Phasenverschiebung jedes Spins, deren Größe von der jeweiligen z-Position des Spins abhängt.

$$\phi(\Delta z) = \gamma \cdot \delta \cdot G \cdot \Delta \qquad (7)$$

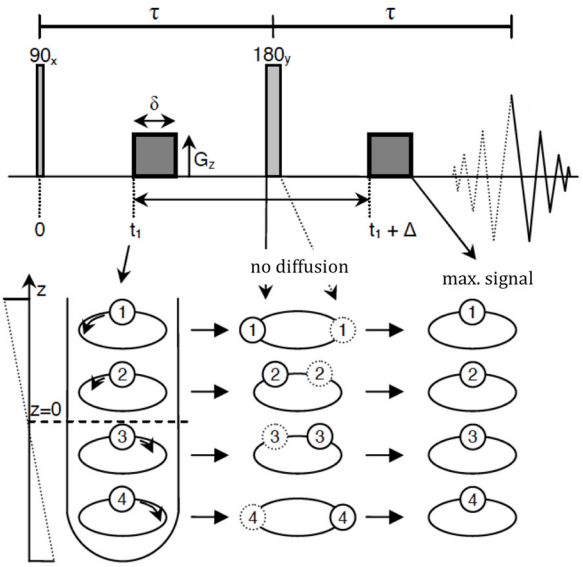


Abbildung 19: Spin-Echo-Experiment ohne Diffusion.

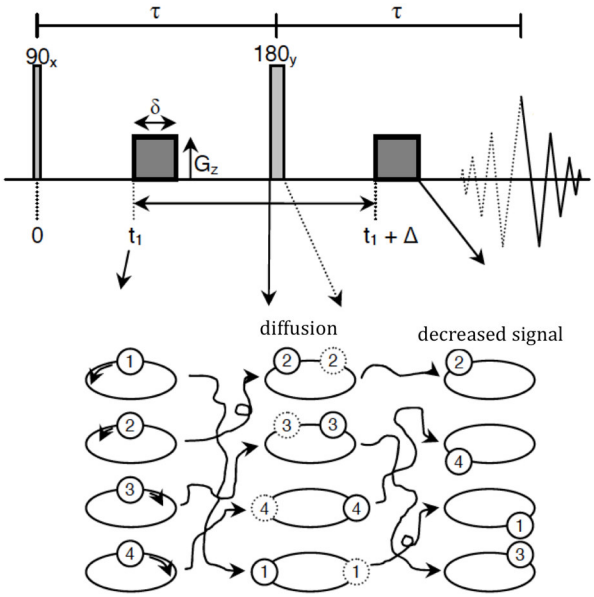


Abbildung 20: Spin-Echo-Experiment mit Diffusion.

Unter der Annahme, dass keine Diffusion stattfindet (Abbildung 19), wird durch den darauffolgenden 180°-Puls die Phasen-verschiebung einfach invertiert, was zur Folge hat, dass der zweite FG-Puls bei $t_1 + \Delta$ die Spins wieder in Phase bringt. Dadurch erhält man dann das maximale Echo-Signal. Im dem Falle, dass Diffusion stattfindet (Abbildung 20), ist diese komplette Refokussierung der Spins nicht möglich. Das liegt daran, dass sich die Kerne während Δ von ihrer Position wegbewegt haben. Der zweite FG-Puls

bringt die Spins somit nicht mehr in Phase, was zu einem Abfall des Echo-Signals führt, der umso größer ausfällt, je schneller die Kerne diffundieren.

Heutzutage wird die oben genannte Spin-Echo Sequenz durch eine mit drei 90°-Pulsen ersetzt, das man auch stimuliertes Echo nennt (PFG-STE, Abbildung 21) Diese Methode hat den Vorteil, dass transversale Relaxation T_2 umgangen wird. Da $T_2 \ll T_1$ (longitudinale Relaxation) werden somit längere Diffusionszeiten Δ möglich.
Der Diffusionskoeffizient D kann durch folgende Gleichung bestimmt werden:

$$\frac{I}{I_0} = e^{BD} \tag{8}$$

$$B = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) \tag{9}$$

Somit erhält man durch die logarithmische Auftragung von $\frac{I}{I_0}$ gegen den gradient suppression parameter B den Diffusionskoeffizienten D aus der Steigung des Signalabfalls.

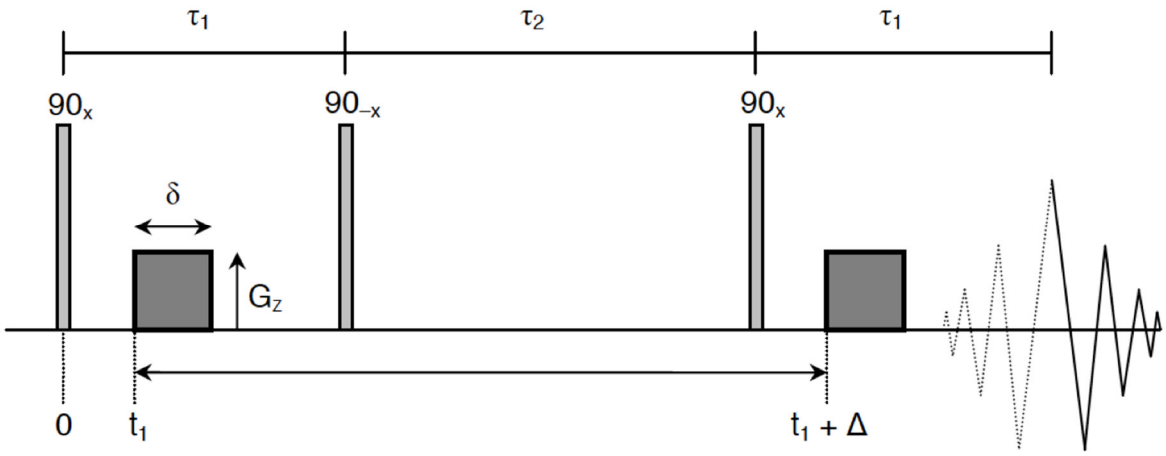


Abbildung 21: Pulssequenz eines PFG-STE Experiments.

II.2 Material und Methoden

II.2.1 Solubilisatoren

Für das Screening wurden unterschiedliche Solubilisatoren eingesetzt, die in Tabelle 1 aufgelistet sind. Dabei handelt es sich um unterschiedliche Solubilisator-Typen der BASF, die v.a. für eine Anwendung im pharmazeutischen und agrochemischen Bereich interessant sind.

Tabelle 1: Liste mit im Screening eingesetzten Solubilisatoren

Solubilisator-Typ	Name	Stöchiometrie
Aminoxide	Dehyton PCAW	Cocoamidopropylaminoxid
Amphotere Tenside	Dehyton K	Cocoamidopropylbetain
	Dehyton MC	Natriumcocoamphoacetat
Alkylsulfate	Texapon ALS BENZ	Ammoniumlaurylsulfat
	Texapon K12	Natriumlaurylsulfat
	Texapon LLS IS	Lithiumlaurylsulfat
	Texapon T42	Triethanolammoniumlaurylsulfat
Alkylethersulfate	Texapon NSO	Natriumlaurethsulfat + 2EO
Anionische Tenside	Lutensit A-BO	Dioctylsulfosuccinat, Natriumsalz 60%
	Lutensit A-LBA	Dodecylbenzol sulphonat, Aminsalz 55%
Alkylpolyglucoside	Glucopon 215UP	Alkylpolyglucosid auf C_8-C_{10}-Basis
	Glucopon 650EC	Alkylpolyglucosid auf C_8-C_{16}-Basis
	Plantacare 810UP	C_8-C_{10} Alkylglucosid
Nichtionische Tenside	Cremophor RH40	Macrogolglycerol Hydroxystearat
	Cremophor EL	Macrogolglycerol Ricinoleat
	Tween 80	Polyoxyethylen(80)-Sorbitanmonooelat
	Tween 20	Polyoxyethylen(20)-Sorbitanmonooelat
	Lutensol AT 25	C_{16}-C_{18}-Fettalkohol + 25 EO
	Lutensol AT 50	C_{16}-C_{18}-Fettalkohol + 50 EO
	Lutensol A 8	C_{12}-C_{14}-Fettalkohol + 8 EO
	Lutensol AO 8	C_{13}-C_{15}-Fettalkohol + 8 EO
	Lutensol TO 8	C_{13}-Oxoalkohol + 8 EO
	Lutensol XP 80	C_{10}-Guerbetalkohol + 8 EO
	Lutensol XL 80	C_{10}-Guerbetalkoholalkoxylat + 8 EO
	Lutensol ON 80	C_{10}-Oxoalkohol + 8 EO
	Lutensol AP 8	Alkylphenon + 8 EO
	Soluplus	EO/Vinylcaprolactam/Vinylacetat
Poloxamere	Pluronic PE 4300	EO_5-PO_{19}-EO_5
	Pluronic PE 6200	EO_5-PO_{30}-EO_5
	Pluronic PE 6400	EO_{13}-PO_{30}-EO_{13}
	Pluronic PE 6800	EO_{79}-PO_{30}-EO_{79}

Pluronic PE 9200	EO_8-PO_{47}-EO_8
Pluronic PE 9400	EO_{21}-PO_{47}-EO_{21}
Pluronic PE 10300	EO_{16}-PO_{56}-EO_{16}
Pluronic PE 10400	EO_{25}-PO_{56}-EO_{25}
Pluronic PE 10500	EO_{37}-PO_{56}-EO_{37}
Lutrol F 68	EO_{79}-PO_{30}-EO_{79}

Tabelle 2: Zusammensetzung Butronics

Solubilisator-Typ	Name	Stöchiometrie
Butronics	BT 1	EO_8-$PBuO_{10}$-EO_8
	BT 2	EO_{19}-$PBuO_{10}$-EO_{19}
	BT 3	EO_{75}-$PBuO_{10}$-EO_{75}
	BT 4	EO_{35}-$PBuO_{20}$-EO_{35}
	BT 5	EO_{140}-$PBuO_{20}$-EO_{140}
	BT 6	EO_{290}-$PBuO_{20}$-EO_{290}
	BT 7	EO_{50}-$PBuO_{30}$-EO_{50}

II.2.2 Wirkstoffe

Für die Arbeit wurden vier verschiedene Wirkstoffe eingesetzt. Fenofibrat und Carbamazepin sind Pharmawirkstoffe, bei Fluxapyroxad und Isoproturon handelt es sich um Wirkstoffe für den Pflanzenschutz. Die Wirkstoffe wurden aufgrund ihrer unterschiedlichen Wasserlöslichkeiten und ihrer unterschiedlich ausgeprägten Fähigkeit, hydrophob-hydrophobe bzw. hydrophil-hydrophile Wechselwirkungen einzugehen, ausgewählt. Fenofibrat und Fluxapyroxad sind mit 10 ppm bzw. 5 ppm sehr schwer wasserlöslich. Gleichzeitig beinhaltet Fluxapyroxad hydrophile Gruppen (Pyrazolring und Amidbindung), welche hydrophil-hydrophil-Wechselwirkungen mit Solubilisatoren eingehen können. Fenofibrat hingegen ist in seiner gesamten Molekülstruktur für sehr gute hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen aufgebaut. Auch Carbamazepin und Isoproturon beinhalten in ihrer Molekülstruktur funktionale Gruppen, die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen besitzen. Die Wasserlöslichkeiten von Carbamazepin und Isoproturon liegen mit 150 ppm bzw. 75 ppm höher. Jedoch werden alle vier Wirkstoffe der Klasse II des BCS [62] zugeordnet, was für schlechte Wasserlöslichkeit und eine hohe Resorption steht.
Eine weitere, v.a. in der medizinischen Chemie weit verbreitete Klassifizierung von Wirkstoffen stellt der Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient (logP-Wert) dar [105]. Damit lässt sich die Tendenz eines Wirkstoffs zu einem hydrohoben oder hydrophilen

Milieu quantitativ darstellen. Die logP-Werte werden in der Regel experimentiell bestimmt und wurden für die verwendeten Wirkstoffe aus den jeweiligen Sicherheitsdatenblättern übernommen. Den größten logP-Wert und somit die geringste Affinität zu Wasser, besitzt Fenofibrat mit 5,3; gefolgt von Fluxapyroxad mit 3,1; Isoproturon mit 2,7 und Carbamazepin mit 2,5. Die logP-Werte decken sich somit gut mit den oben anhand der Wirkstoff-Struktur angestellten Überlegungen. Die niedrige Wasserlöslichkeit von Fluxapyroxad und der vergleichsweise kleine logP-Wert lassen auf eine ebenfalls schlechte Löslichkeit in Oktanol schließen.

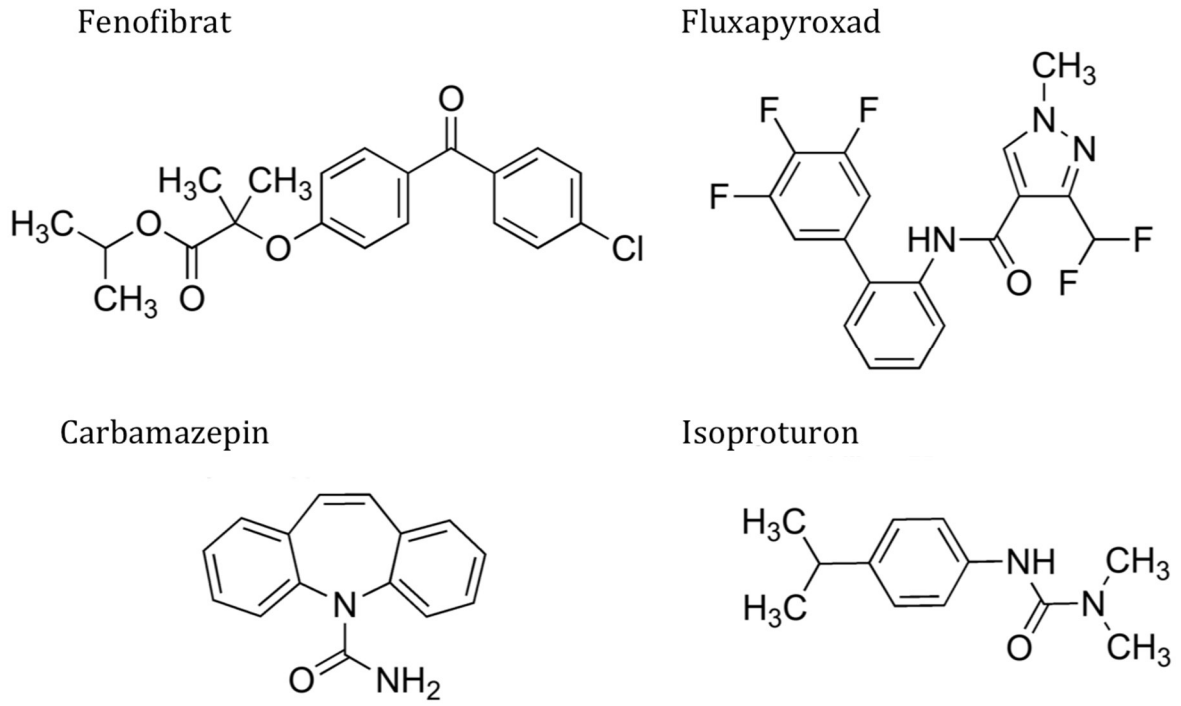


Abbildung 22: Strukturen der verwendeten Wirkstoffe.

Tabelle 3: Übersicht verwendete Wirkstoffe.

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Molare Masse / g/mol	Schmelzpunkt / °C	Wasserlöslichkeit / ppm	log P
Fenofibrat	Fibrate	360,83	80	10	5,3
Carbamazepin	Antiepileptika	236,27	190	150	2,5
Fluxapyroxad	Fungizid	381,30	157	5	3,1
Isoproturon	Herbizid	206,29	157	75	2,7

II.2.3 Solubilisierungsexperimente im Hochdurchsatz (SoluHTS)

Die SoluHTS ist eine Hochdurchsatz-Anlage, die spezifisch für Solubilisierungsstudien konzipiert ist [106]. Ihr automatisierter Arbeitsprozess ermöglicht eine effiziente Vorbereitung und Analyse von Proben: Feststoffe und Flüssigkeiten werden nach Protokoll dosiert und anschließend via UV-Vis-Spektroskopie analysiert. Der Aufbau ist in Abbildung 23 dargestellt.

Darüber hinaus sind manuelle Arbeitsschritte notwendig, um die Solubilisierungsexperimente vollständig durchzuführen: Die Vorbereitung der Solubilisierungslösungen, das Hinzufügen von Magnetrührstäbchen, sowie das Filtrieren der Proben vor der UV-Vis-Analyse (siehe Experimentalteil).

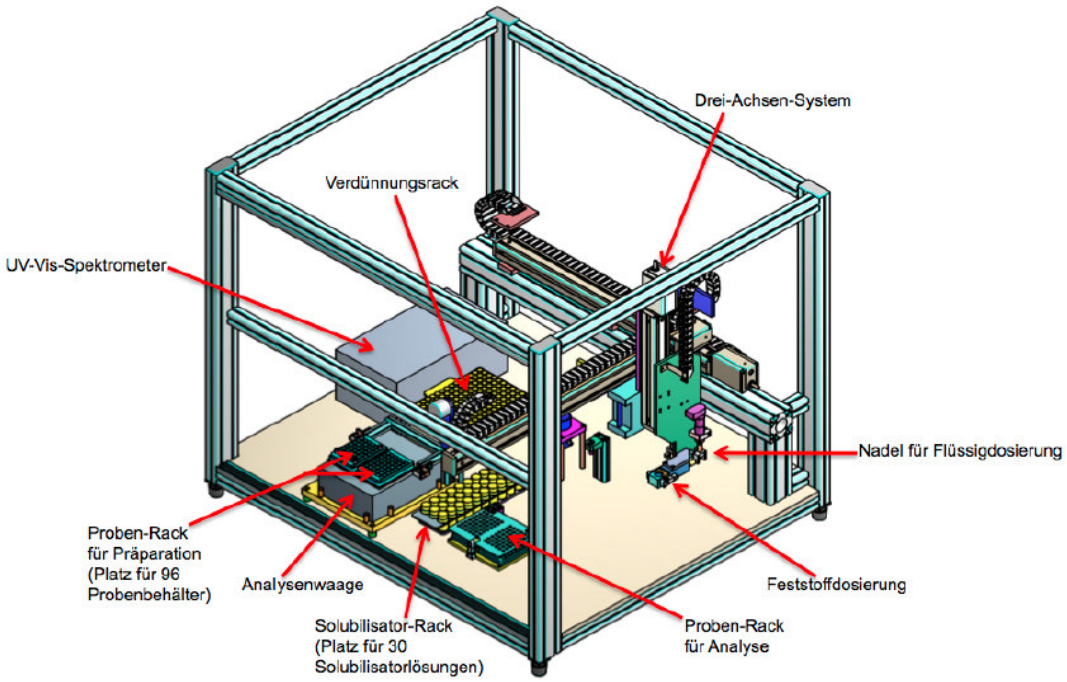


Abbildung 23: Aufbau der SoluHTS.

II.2.4 UV-Vis-Spektroskopie

Die UV-Vis-Messungen wurden an zwei unterschiedlichen Geräten durchgeführt. Proben aus der SoluHTS wurden an einem Durchflussspektrometer von Duratec® (DDT-3200) bei RT gemessen. Als Systemflüssigkeit wurde Ethanol eingesetzt. Die Durchflussgeschwindigkeit betrug 2 ml/min. Dabei wurde 1 komplettes Spektrum/s aufgenommen von 600-200 nm aufgenommen, das anschließend gemittelt wurden.

Sonstige Messungen wurden an einem Agilent® Cary-60 Spektroskop im Dual Beam-Modus durchgeführt. Als gemessener Wellenlängenbereich wurde 600-200 nm eingestellt. Dabei wurde 1 Datenpunkt/nm aufgenommen. Die Scanrate betrug 600 nm/min.

II.2.5 SANS

SANS-Messungen (Small Angle Neutron Scattering) wurden am Instrument V4 am Helmholtz-Zentrum Berlin (HZB) durchgeführt. Die Proben wurden in D_2O präpariert. Die Streuung wurde in Quartzküvetten (1 mm) gemessen. Die SANS-Messungen wurden bei 22 °C und einer durchschnittlichen Neutronenwellenlänge von 0,457 nm (FWHM: 10 %) für drei Konfigurationen durchgeführt. Die Proben-Detektor-Abstände betrugen 0,84 m, 3,83 m bzw. 14,83 m mit zugehörigen Kollimationslängen von 2, 8, bzw. 16 m. Damit wurde ein q-Bereich von 0,06 – 7 nm^{-1} abgedeckt (Betrag des Streuvektors $q = (4\pi/\lambda)*\sin(\theta/2)$; mit Streuwinkel θ und Wellenlänge λ). Detektorversatz und Wellenlänge wurden anhand der Streuung von Silberbehenat kalibriert. Als Standard wurde eine 1 mm H_2O-Probe verwendet. Die Datenreduktion wurde mit BerSANS durchgeführt [107].

II.2.6 NOESY

NOESY Experimente wurden an einem Varian VNMRS bei 500 MHz und 25 °C durchgeführt. Die Proben wurden in einer 9:1 Mischung D_2O: H_2O präpariert. Die Experimente wurden mit 24 Scans pro Messung mit insgesamt 250 Messschritten. Die Mischzeit wurde auf 200 ms eingestellt.

II.2.7 PFG-NMR

Die PFG-NMR-Messungen wurden mit einem Bruker Advance III Spektrometer bei 400 MHz ^1H Larmorfrequenz und 25°C durchgeführt (60A Gradientenverstärker; micro-5 Probenkopf; diff-60 Gradientenspule). Es wurde eine Gradientenechosequenz mit folgenden Parametern angewandt: Diffusionszeit 20 ms; Pulsed-Field Gradientendauer (δ) 1 ms; Gradientenstärke (g) bis zu 2000 G/cm, in 16 linearen Schritten, bis zu 256 Scans pro Gradientenschritt, 4 Dummy-Scans; spaced steps, up to 256 scans per gradient step; 4 dummy scans; 2 s effektiver Recycle Delay, 800ms Aufnahme der freien Induktionsabnahme; 5 kHz spektrale Breite, spektrale Fouriertransformierung mit 5Hz

exponentieller Linienverbreiterung. Das gradientenabhängige Abklingverhalten wurde bei ausgewählten Integralbereichen mit Mono- oder Bi-Exponentialfunktionen gefittet (mit Signalintensität I, relative Amplituden a_1 und a_2, Diffusionskoeffizienten D_1 and D_2, dem gradient suppression parameter $B = g^2\gamma^2\delta^2(\Delta - (\delta/3))$, mit gyromagnetischem Verhältnis γ (von ^1H) nach $I(B)=a_1e^{-D1B}+a_2e^{-D2B}$).

II.3 Experimentalteil

II.3.1 Solubilisierung von Wirkstoff mittels SoluHTS

Pro Durchlauf wurden zwei Mikrotiterplatten mit je maximal 48 Probengläschen auf der Mikrowaage über das 3-Achsen-Dosierungssystem mit je 10mg Wirkstoff befüllt. Anschließend wurden 500µl einer wässrigen Solubilisierungslösungen (max. 30 Lösungen einsetzbar) zu den Proben hinzugespritzt. Bei Bedarf wurden die Solubilisatorlösungen verdünnt (Einstellung: Systemflüssigkeit Wasser)
Nach abgeschlossener Präparation der Proben wurden die Probengläschen manuell mit Magnetrührstäbchen versehen und anschließend bei 800 U/min bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wurde nicht solubilisierter Feststoff über Filterdeckel (Polypropylen; 0,45 µm; Whatman®) manuell abgetrennt.
Als Vorbereitung auf die Analyse in der SoluHTS wurde die Löslichkeit der Wirkstoffe und Solubilisatoren in Ethanol überprüft. Außerdem wurde händisch ein Spektrum des zu untersuchenden Wirkstoffs aufgenommen. Bei der Wellenlänge des Maximums der Wirkstoffbande wird anhand der Intensität des Extinktionssignals bestimmt, ob bei der Analyse noch eine weitere Verdünnung der Probe notwendig ist.
Zur anschließenden Analyse wird die Systemflüssigkeit auf Ethanol umgestellt, die Proben in die Anlage zurückgestellt. Die Analyse wurde mit der SoluHTS-Software durchgeführt.

II.3.2 Solubilisierung von Wirkstoff (händisch)

200mg Wirkstoff wurden in ein 40ml-Schraubdeckelglas einwogen und mit 10 g wässriger Tensidlösung versetzt. Nach Hinzufügen eines Magnetrührfischs wurde die Probe bei 800 U/min für 24 h gerührt. Anschließend wurde der nicht solubilisierte Wirkstoff über Spritzenfilter (PVDF; 0,45 µm; Millipore®) abgetrennt. Die Lösungen wurden darauf zur Quantifizierung des Wirkstoffs im UV-Vis-Spektrometer vermessen.

II.4 Ergebnisse und Diskussion

II.4.1 Solubilisator-Screening

Ziel dieser Dissertation war es, Struktur-Wirkungsbeziehungen von Polymer-Solubilisatoren aufzuklären, um auf deren Basis Solubilisierung von hydrophoben Wirkstoffen gezielt zu verbessern. Voraussetzung für eine systematische Studie von Struktur-Wirkungsbeziehungen sind ableitbare, strukturabhängige Trends. Um ein geeignetes Solubilisatorsystem zu finden, begannen wir unsere Studien mit einem breiten Solubilisator-Screening, bei welchem wir verschiedene polymere Solubilisator-Typen auf ihre Solubilisierungskapazitäten von vier Wirkstoffen (Fenofibrat, Carbamazepin, Fluxapyroxad und Isoproturon) untersuchten.

II.4.1.1 Übersicht der Wirkstoffe

Das Solubilisator-Screening wurde mit der SoluHTS durchgeführt, um damit interessante Solubilisatoren für weitere Strukturuntersuchungen zu ermitteln. Die Solubilisatoren aus Tabelle 1 wurden jeweils in drei Konzentrationen (1, 2,5 und 5 gew%) als wässrige Lösungen eingesetzt.

Die Solubilisierungskapazität wurde über UV-Vis Spektroskopie ermittelt. Die Absorptionsspektren der vier Wirkstoffe Fenofibrat, Fluxapyroxad, Isoproturon und Carbamazepin sind in Abbildung 24 bis Abbildung 27 dargestellt.

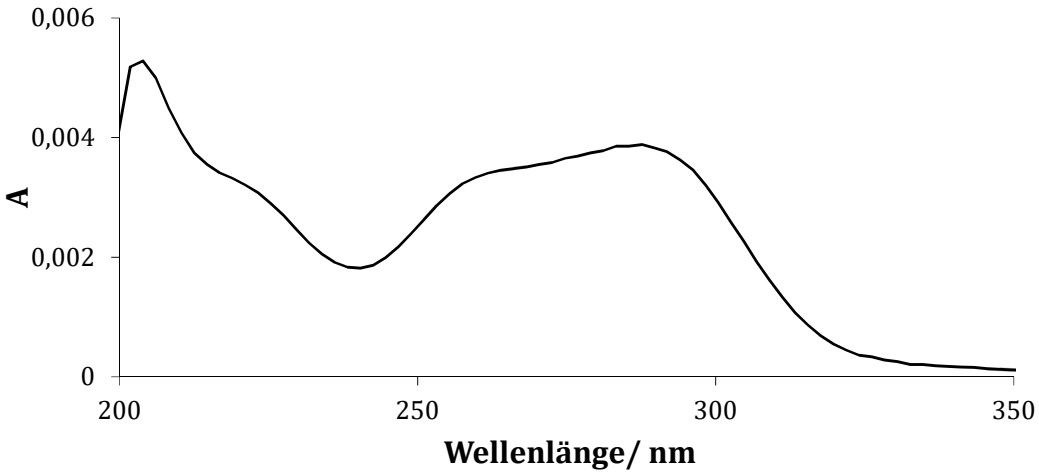


Abbildung 24: Absorptionsspektrum Fenofibrat 1ppm in Ethanol

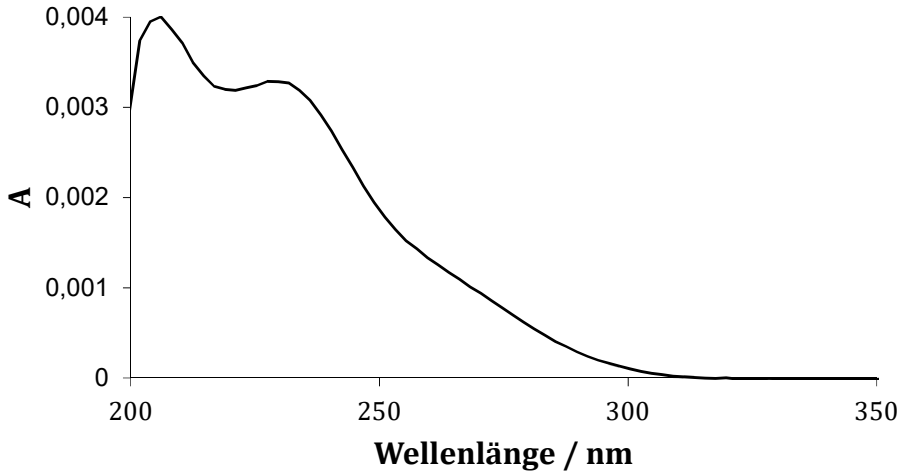


Abbildung 25: : Absorptionsspektrum Fluxapyroxad 1ppm in Ethanol.

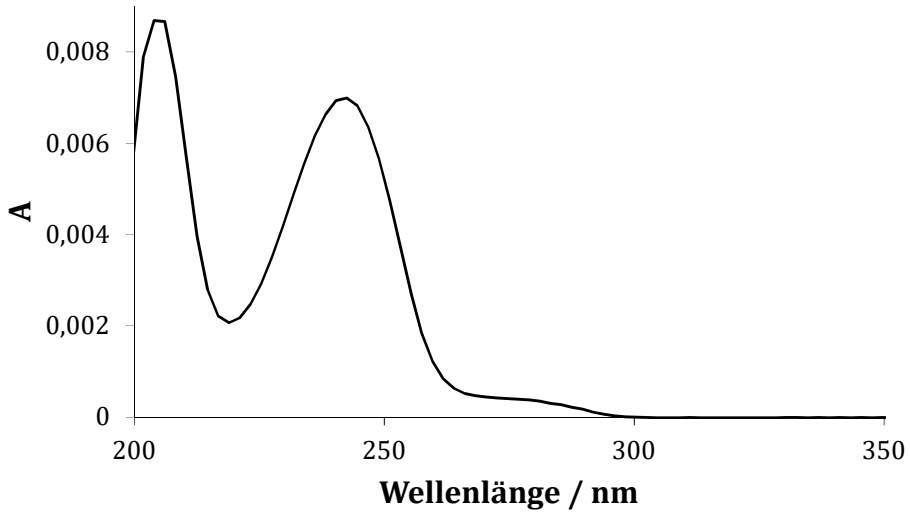


Abbildung 26: Absorptionsspektrum Isoproturon 1ppm in Ethanol.

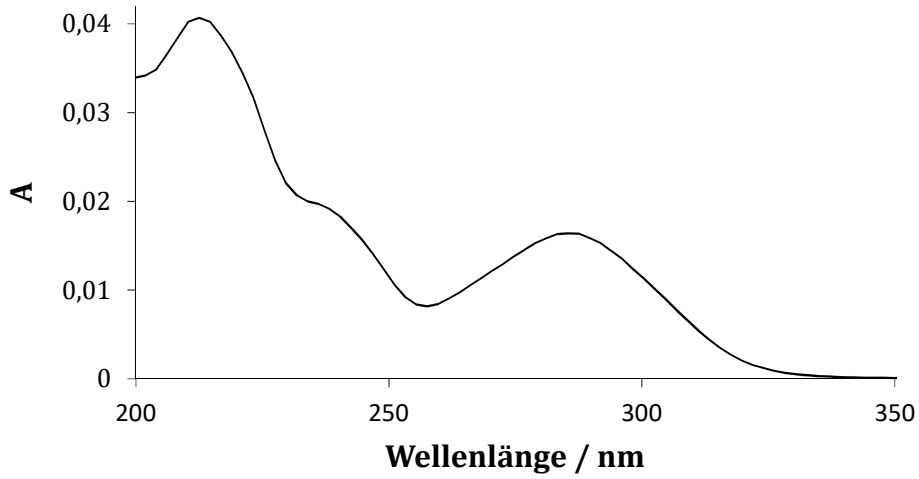


Abbildung 27: Absorptionsspektrum Carbamazepin 1ppm in Ethanol.

II.4.1.2 Lutensole

Bei Lutensolen handelt es sich um Alkylethoxylate mit variierenden Kettenlängen, die u.a. als Solubilisatoren in Pflanzenschutzformulierungen zum Einsatz kommen. In diesem Screening wurden Lutensole mit der gleichen EO-Kettenlänge (8 EO-Einheiten) und unterschiedlich langen Alkylketten ausgewählt. Die Solubilisierungskapazitäten der Lutensole für die Pflanzenwirkstoffe Fluxapyroxad und Isoproturon werden im Folgenden diskutiert.

Fluxapyroxad. Beim Pflanzenschutzwirkstoff Fluxapyroxad werden durch Lutensole solide Solubilisierungswerte erreicht (Abbildung 28): Die Fluxapyroxad-Konzentration in wässriger Phase kann von 5 ppm (reine Wasserlöslichkeit) auf über 1000 ppm erhöht werden, was einer ca. 200-fachen Verbesserung entspricht. Dabei weisen die Lutensole mit linearer Alkylkette (A 8 und AO 8) eine leicht bessere Solubilisierung auf als Lutensole mit verzweigter Alkylkette (ON 80, TO 8, XL 80 und XP 80).
Vergleicht man die beiden linearen Lutensole A 8 und AO 8 miteinander, weist das weniger hydrophobe Lutensol A 8 eine etwas bessere Solubilisierungskapazität auf. Einen umgekehrten Effekt beobachtet man bei den verzweigten Lutensolen ON 80 und TO 8. Das hydrophobere TO 8 (C_{13}) erreicht eine höhere Solubilisierung als ON 80 (C_{10}). Die beiden Guerbet-Alkoholalkoxylate XL 80 und XP 80 weisen keinen großen Strukturunterschied auf und besitzen auch ähnliche Solubilisierungskapazitäten.
Auffällig ist die kaum vorhandene Solubilisierung von Fluxapyroxad durch das Nonylphenolethoxylat Lutensol AP 8. Diese ist so gering, dass kein eindeutiger Wert gemessen werden konnte (<10 ppm). Hier wird angenommen, dass Nonylphenolethoxylat unter den Messbedingungen (max. Konzentration 5 gew%, RT) keine Mizellen bildet und somit keine Solubilisierung des Wirkstoffs zu Stande kommt.

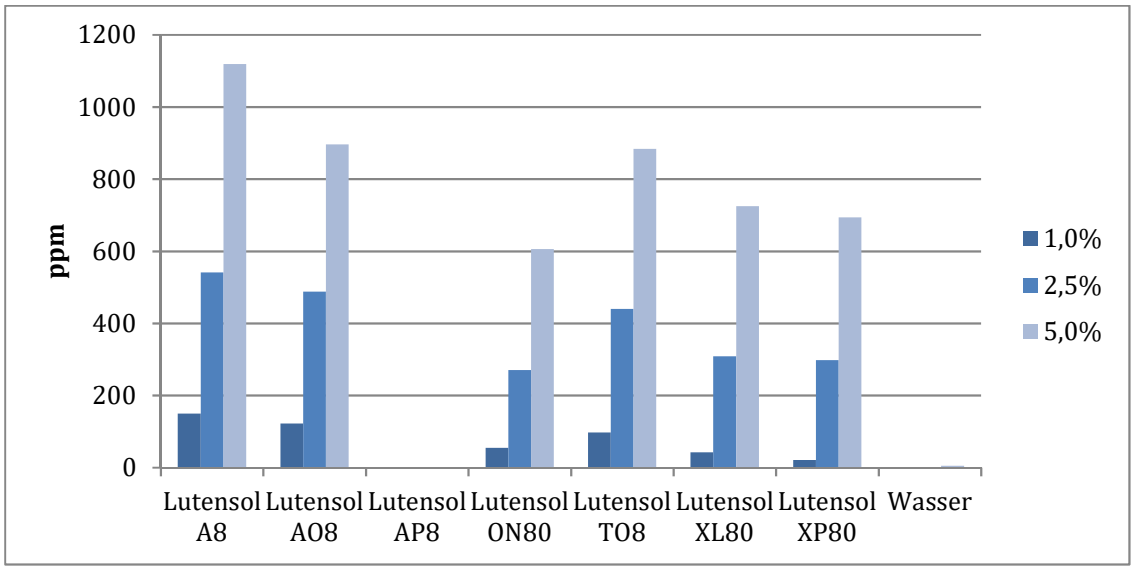


Abbildung 28: Solubilisierung von Fluxapyroxad durch Lutensole.

Die Solubilisierungswerte von Fluxapyroxad in Abhängigkeit von der Lutensol-Konzentration sind in Abbildung 29 aufgetragen. Es liegt ein linearer Anstieg der Solubilisierung mit der Konzentration vor. Durch eine Extrapolation auf y=0 (0 ppm) können die cmc-Werte der verwendeten Lutensole ermittelt werden. Diese sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Lutensol A 8 und AO 8 (lineare Alkylketten) besitzen niedrigere cmc-Werte als die verzweigten Lutensole ON 80, TO 8, XL 80 und XP 80. Dies spricht für die höheren Solubilisierungswerte, die mit A 8 und AO 8 erreicht wurden, da hier bei den gewählten Experimentalbedingungen mehr Mizellen für die Solubilisierung zur Verfügung stehen. Der hydrophobere Charakter und die daraus resultierende höhere Solubilierungskapazität von Lutensol TO 8 gegenüber ON 80 kann wiederum nicht anhand der cmc erklärt werden, da hier ON 80 eine niedrigere cmc besitzt.

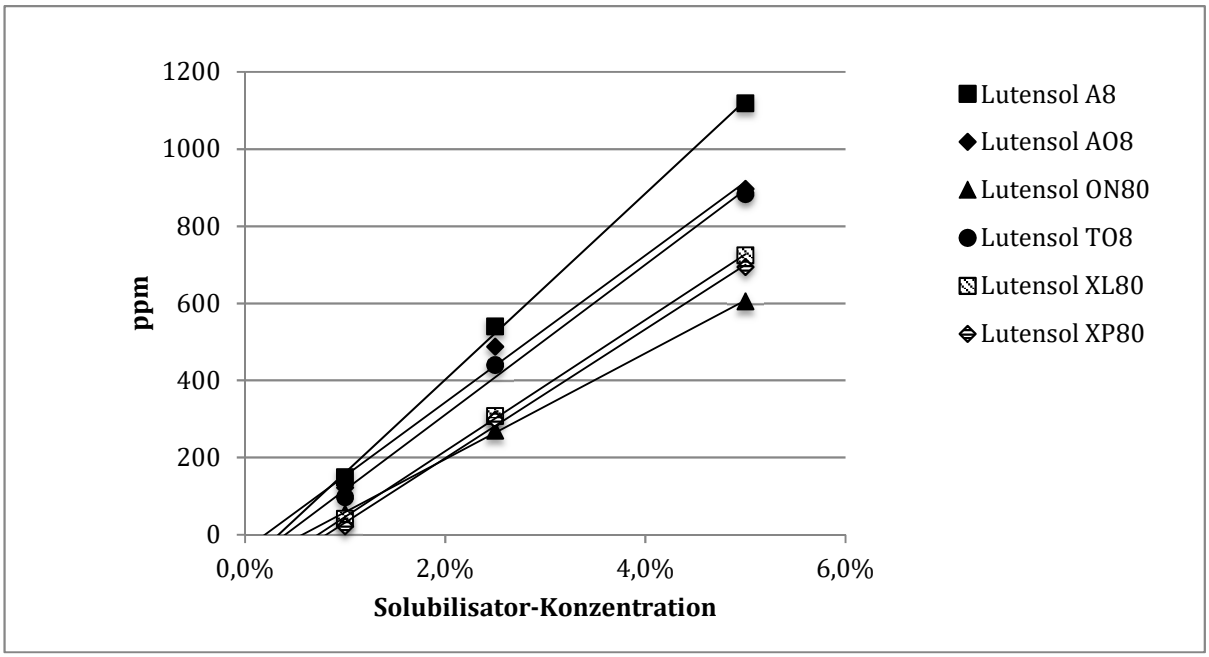


Abbildung 29: Solubilisierung von Fluxapyroxad in Abhängigkeit von der Lutensol-Konzentration.

Allerdings ist die Bestimmung der cmc-Werte aus der Extrapolation nicht exakt, wenn man die molare Solubilisierung (Stoffmenge an solubilisiertem Fluxapyroxad pro mol Lutensol) Fluxapyroxad betrachtet (Abbildung 30). Bei einer Lutensol-Konzentration von 1,0 gew% wird weniger Wirkstoff pro mol solubilisiert als bei den Konzentrationen von 2,5 oder 5,0 gew%. Bei 1,0 gew% scheint somit ein kleinerer Anteil an Lutensol-Molekülen zu Mizellen zu aggregieren. Die Interpolation der Solubilisierungswerte ist hier folglich keine genaue Methode zur cmc-Bestimmung.
Darüber hinaus ist zu beobachten, dass bei Lutensolen mit längeren Alkylketten (A 8, AO 8, TO 8) höhere Solubilisierungskapazitäten pro mol Solubilisator erreicht werden als mit den Lutensolen ON 80, XL 80 und XP 80.

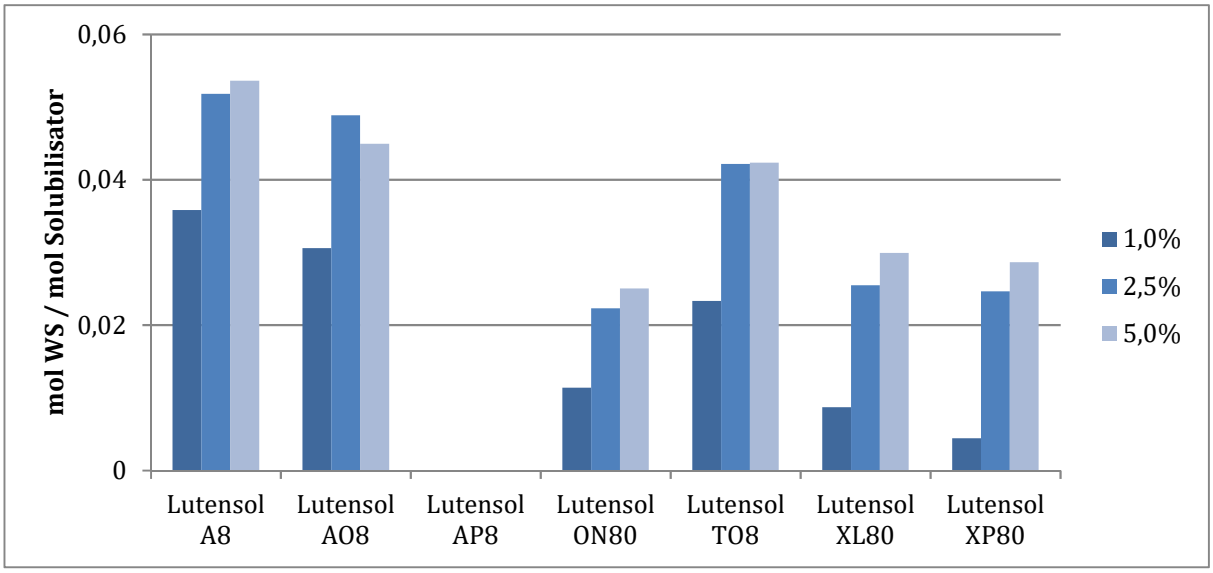


Abbildung 30: Solubilsierung von mol Fluxapyroxad pro mol Lutensol.

Isoproturon. Beim Pflanzenschutzwirkstoff Isoproturon werden mit Lutensolen Solubilisierungswerte um 600 ppm erreicht, die der 8-fachen Wasserlöslichkeit (75 ppm) entsprechen (Abbildung 31).

Auf dem ersten Blick unterscheiden sich die Solubilisierungskapazitäten der Lutensole kaum. Lediglich Lutensol ON 80 zeigt eine deutlich niedrigere Solubilisierung. Das konnte schon bei Fluxapyroxad beobachtet werden und könnte auf den hydrophilen Charakter von ON 80 zurückzuführen sein. Lutensol AP 8 allerdings, bei dem angenommen wird, dass es bei den experimentellen Bedingungen keine Mizellen ausbildet, weist trotzdem solide Solubilisierungswerte auf. Bei 5 gew% weist AP 8 eine ähnliche Solubilisierungskapazität wie die anderen Lutensole auf, bei 2,5 und 1,0 gew% werden im Vergleich sogar deutlich höhere Solubilisierungswerte erreicht.

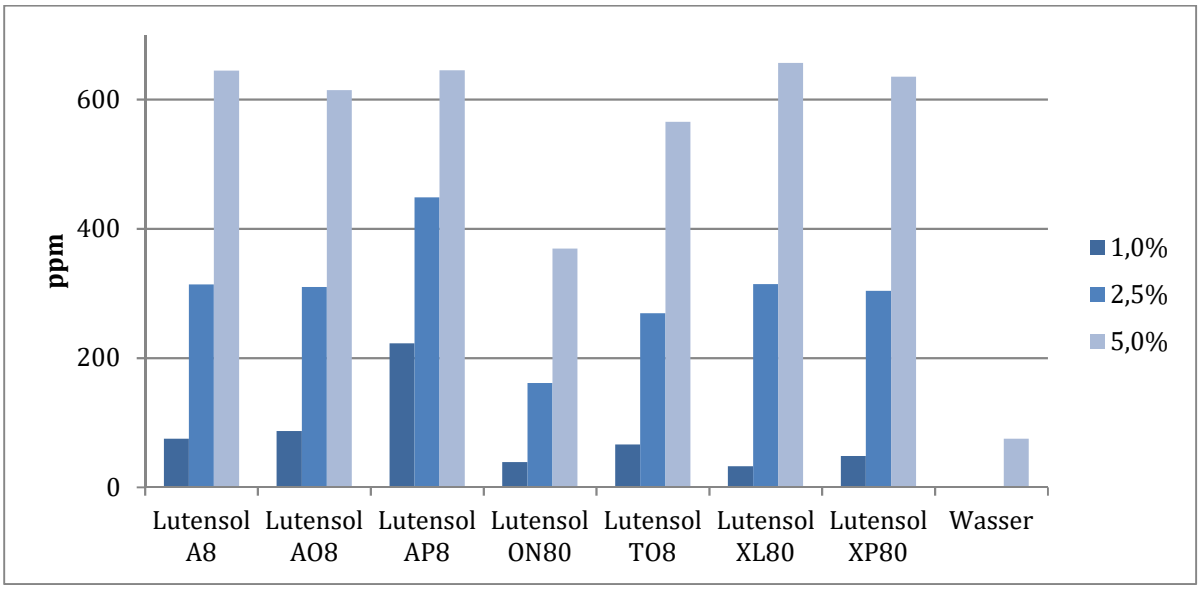


Abbildung 31: Solubilisierung von Isoproturon durch Lutensole.

In Abbildung 32 wird diese Eigenschaft durch die Auftragung der Solubilisierung in Abhängigkeit von der Lutensol-Konzentration verdeutlicht. Hier zeigt die Extrapolation der Werte von AP 8 einen Schnittpunkt mit der y-Achse. Die bloße Anwesenheit des Polymers scheint somit über einen nicht-mizellaren Mechanismus eine Solubilisierung von Isoproturon zu bewirken. Bei den anderen Lutensolen scheint ein mizellarer Solubilisierungsmechanismus vorzuliegen. Der Schnittpunkt mit der y-Achse entspricht der Wasserlöslichkeit von Isoproturon. Mit 148 ppm liegt der Schnittpunkt höher als der gemessene Wert der Wasserlöslichkeit von 75 ppm.

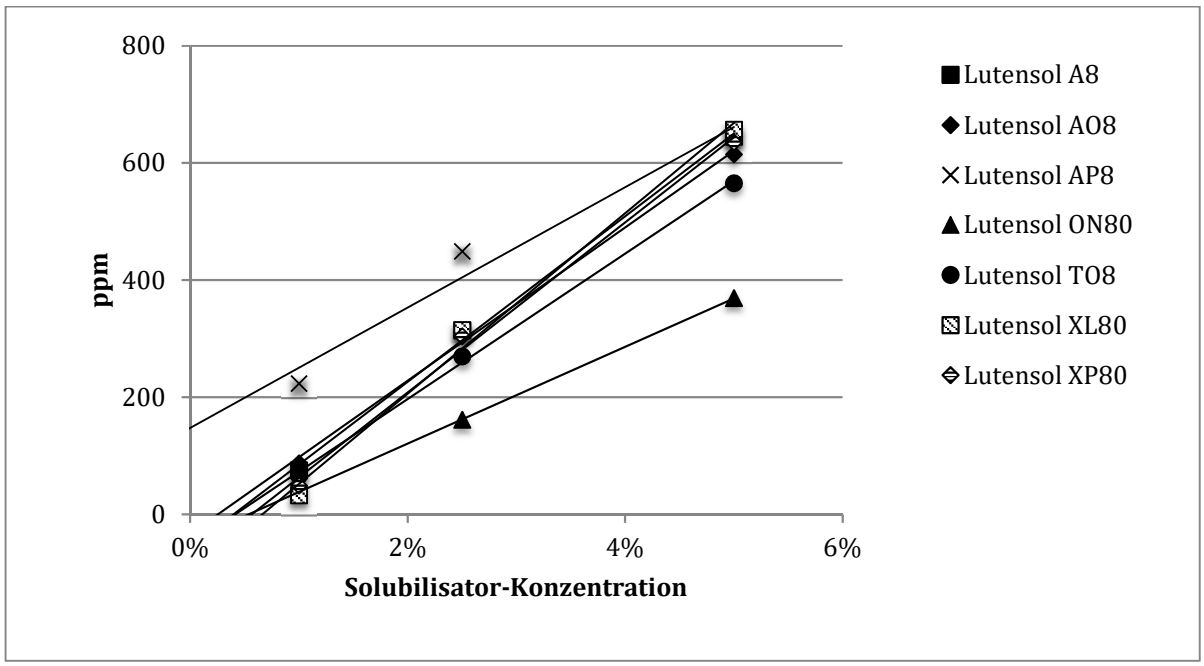


Abbildung 32: Solubilisierung von Isoproturon in Abhängigkeit von der Lutensol-Konzentration.

Die cmc-Werte aus der Extrapolation der anderen Lutensole sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Hierbei zeigen sich im Vergleich zu den Literaturwerten große Abweichungen. Daraus lässt sich folgern, dass eine Extrapolation aus nur drei Werten keine akkurate Methode zur cmc-Bestimmung darstellt. Dennoch können die so bestimmten cmc-Werte untereinander verglichen werden. Die jeweiligen Werte von Fluxapyroxad und Isoproturon zeigen bei den meisten Lutensolen eine gute Übereinstimmung. Hier liegt der Wert der hydrophoberen AO 8 niedriger als A 8; wiederum besitzt das hydrophobere TO 8 eine niedrigere cmc als ON 80.

Tabelle 4: cmc-Werte Lutensole aus Extrapolation (Lit.-Werte von BASF SE zur Verfügung gestellt)

	A 8	AO 8	AP 8	ON 80	TO 8	XL 80	XP 80
cmc / gew% (Fluxapyroxad)	0,43	0,50	-	0,57	0,76	0,88	0,61
cmc / gew% (Isoproturon)	0,40	0,26	-	0,54	0,41	0,66	0,57
cmc / gew% (Lit.)	-	-	0,03	0,1	0,1	0,3	0,7

Allerdings die Extrapolation hier – ähnlich wie bei Fluxapyroxad – keine genaue Methode für die cmc-Bestimmung dar, da die Werte der molaren Solubilisierung (Abbildung 33) bei verschiedenen Lutensol-Konzentrationen nicht übereinstimmen. Der Wert bei 1 gew% Lutensol ist wie erwartet erneut deutlich abgesenkt, da hier ein kleinerer Anteil der Lutensol-Moleküle Mizellen ausbildet. Bei Lutensol AP 8 zeigt sich die höchste Solubilisierung pro mol bei 1 gew% und sinkt mit steigender Lutensol-Konzentration. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass hier ein anderer Solubilisierungsmechanismus vorliegt.

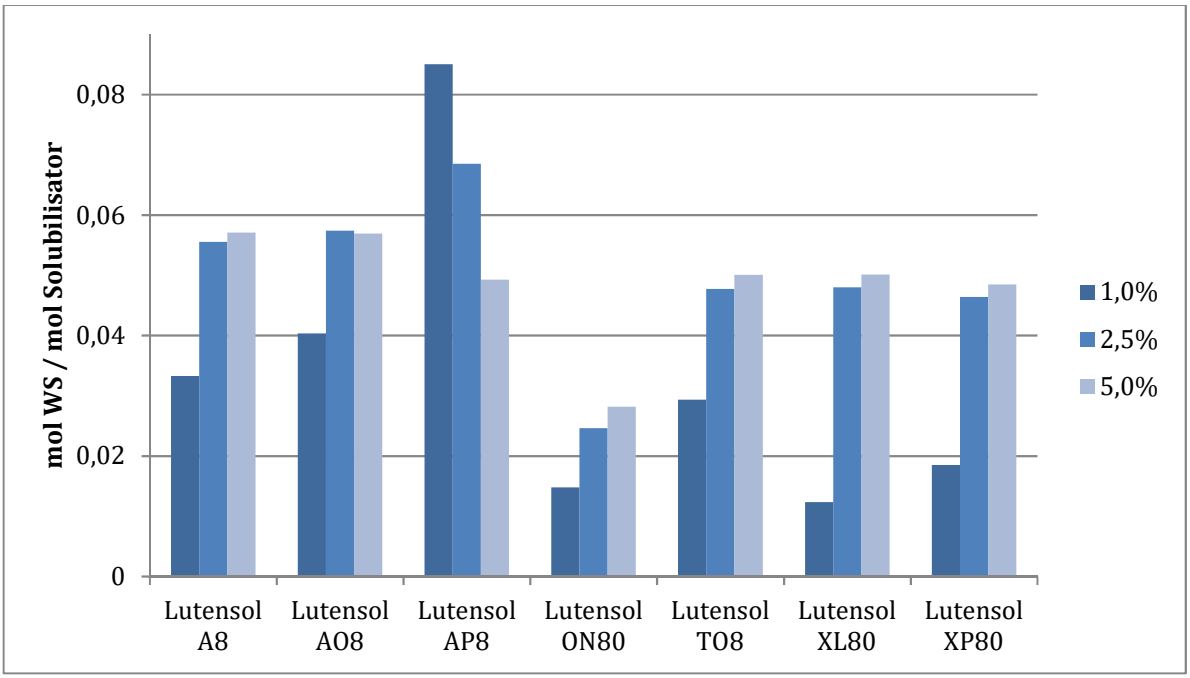


Abbildung 33: Solubilisierung von mol Isoproturon pro mol Lutensol.

Fazit. Die Solubilisierungswerte der einzelnen Lutensole unterscheiden sich kaum voneinander. Trotz der zahlreichen Variationsmöglichkeiten der Kettenlängen findet eine eher unspezifische Solubilisierung statt, bei der keine deutliche Abhängigkeit der Wirkstoff-Solubilisierung von der Lutensol-Struktur auszumachen ist. Für eine

umfangreiche Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen sind Lutensole somit nur bedingt geeignet.

II.4.1.3 Texapone

Texapone sind Laurylsulfate und werden v.a. in pharmazeutischen Anwendungen eingesetzt. Hier wurden verschiedene Texapone untersucht, die sich durch verschiedene Gegenionen voneinander unterscheiden. Die Art des Gegenions kann einen großen Effekt auf die Solubilisierungskapazität haben, wie sich in diesem Kapitel zeigt. Das Screening wurde um den Wirkstoff Fenofibrat erweitert.

Fenofibrat. Abbildung 34 zeigt die Solubilisierung von Fenofibrat durch verschiedene Texapone. Die Gegenionen der Solubilisatoren üben offensichtlich einen großen Effekt auf die Solubilisierung aus. Mit Texapon LLS IS (Lithium) wird die mit Abstand höchste Solubilisierung erreicht, gefolgt von Texapon K 12 (Natrium), T 42 (Triethanol-ammonium) und ALS BENZ (Ammonium). Die hohe Solubilisierungskapazität von LLS IS könnte durch die starke Salzbildung des Laurylsulfonsäureesters mit LiOH erklärt werden. Dadurch liegt die Säure in wässriger Lösung stärker dissoziiert vor, was eine bessere Stabilisierung der Mizellen zur Folge hat. Die Solubilisierung könnte somit von der Basizität des Neutralisierungsmittels abhängen (LiOH>NaOH>Triethanolamin≥NH_3).

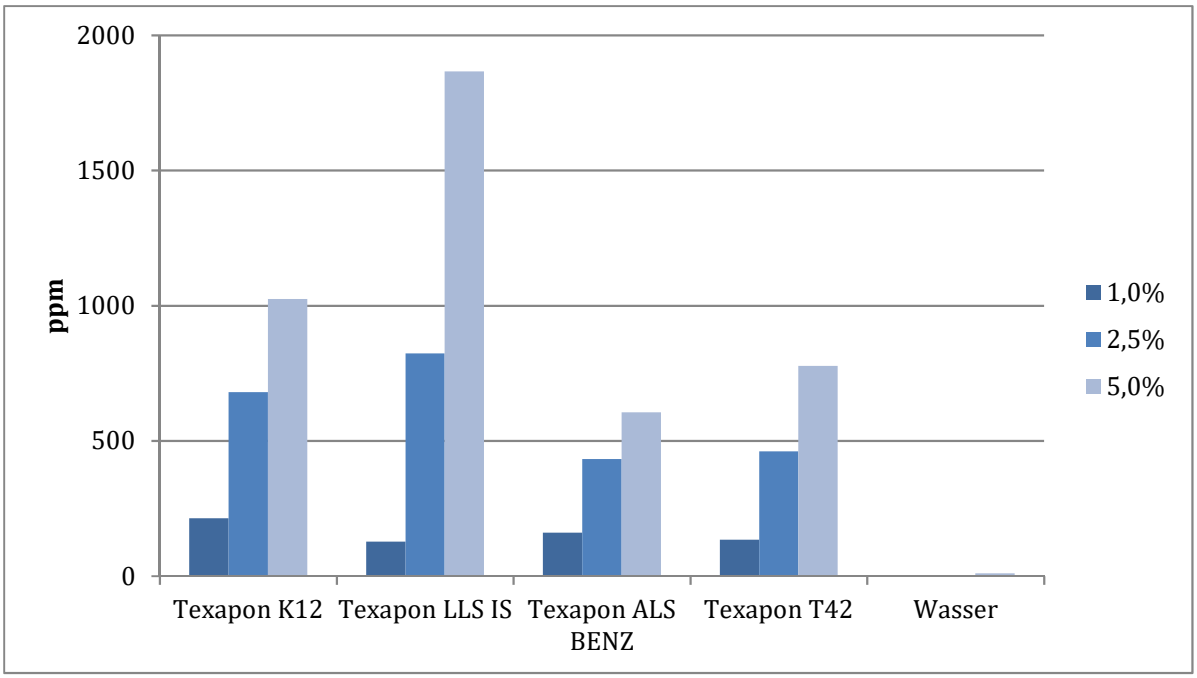


Abbildung 34: Solubilisierung von Fenofibrat durch Texapone (Wasserlöslichkeit Fenofibrat: 10ppm).

Durch die Auftragung der Solubilisierung von Fenofibrat gegen die Texapon-Konzentration erkennt man eine lineare Abhängigkeit (Abbildung 35). Durch

Extrapolation erhält man nur für LLS IS einen cmc-Wert (0,66 gew%, Tabelle 5). Für die drei restlichen Texapone erhält man Schnittpunkte mit der y-Achse, was auf eine nicht-mizellare Solubilisierung hindeutet.

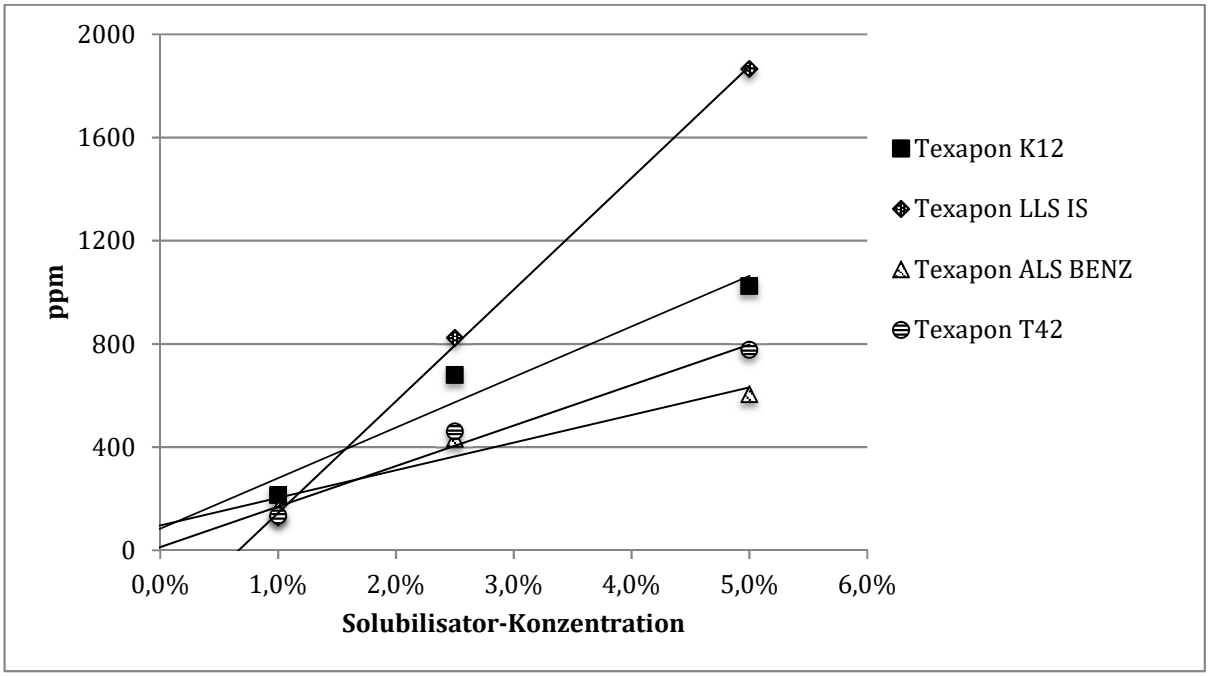


Abbildung 35: Solubilisierungvon Fenofibrat in Abhängigkeit von der Texapon-Konzentration.

Allerdings wird durch Betrachten der molaren Solubilisierung (Stoffmenge an solubilisiertem Fenofibrat pro mol Texapon) in Abbildung 36 ersichtlich, dass die Extrapolation keine genaue Methode zur Bestimmung der cmc oder Wasserlöslichkeit darstellt, da sich keines der Texapon-Systeme konsistent bei den unterschiedlichen Konzentrationen verhält. Bei verschiedenen Texapon-Konzentrationen (1,0; 2,5 und 5 gew%) ergeben sich unterschiedliche Werte der molaren Solubilisierung, was bedeutet, dass bei jeder Konzentration unterschiedliche Mengen an Wirkstoff pro mol Texapon solubilisiert werden. Somit kann kein durchgängiger Solubilisierungs-mechanismus abgeleitet werden.
Ansonsten ist auch bei der Auftragung der molaren Solubilisierung der gleiche Trend (LLS IS > K 12 > T 42 > ALS BENZ) zu erkennen, der somit die Theorie der Abhängigkeit der Solubilisierung von der Basizität des Neutralisationsmittels weiter festigt.

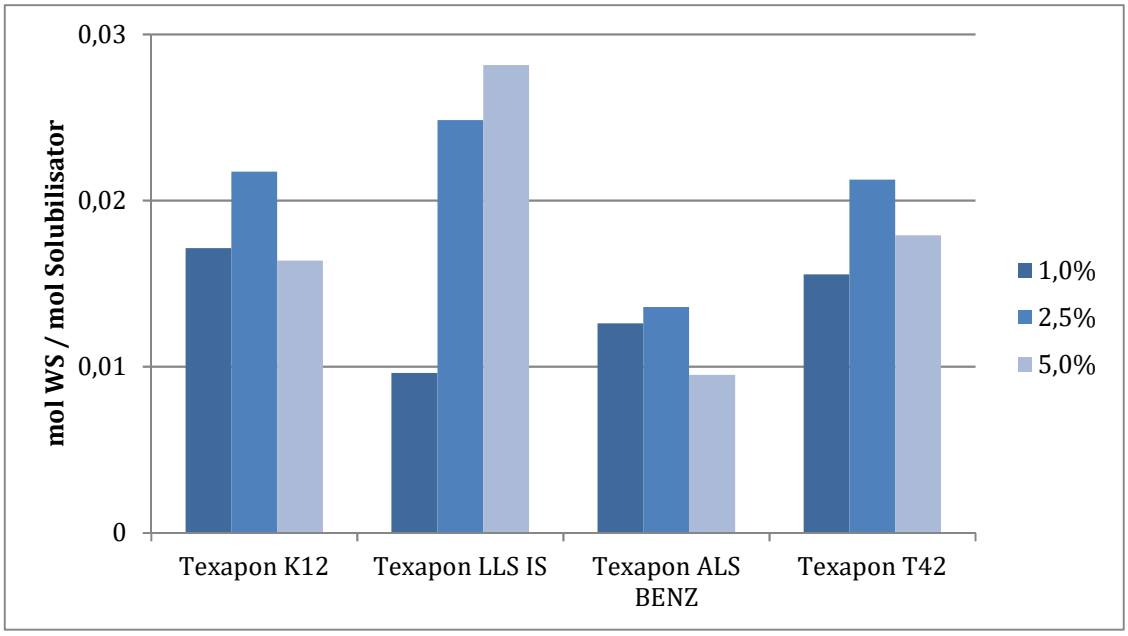


Abbildung 36: Solubilisierung von mol Fenofibrat pro mol Texapon.

Fluxapyroxad. Die Solubilisierung von Fluxapyroxad durch Texapone ist in Abbildung 37 dargestellt. Hier zeigt Texapon LLS IS erneut eine höhere Solubilisierung als K 12. Allerdings wird diesmal die höchste Solubilisierung mit Texapon ALS BENZ erreicht. Neben der Basizität der Neutralisationsmittel könnten Wasserstoff-brückenbindungen zwischen der freien Säure des Texapons und der Pyrazol-Gruppe oder der Amidbindung des Fluxapyroxads (vergleiche Molekülstruktur, Abbildung 22) eine erhöhte Solubilisierung bewirken, welches ein gegenläufiger Effekt zu den Hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen wäre.

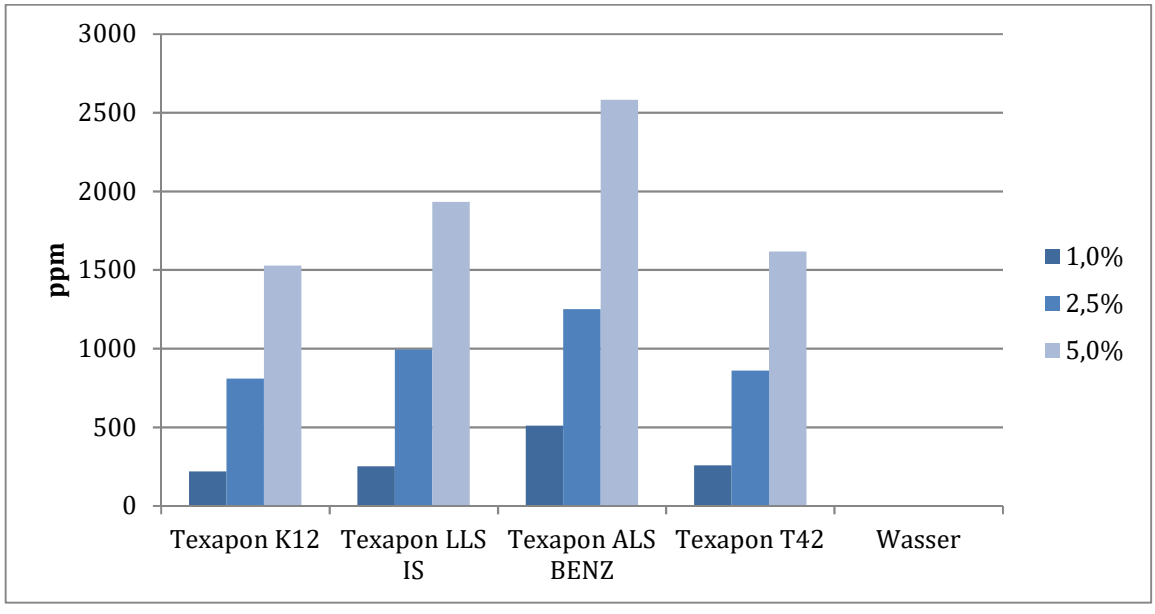


Abbildung 37: Solubilisierung von Fluxapyroxad durch Texapon (Wasserlöslichkeit Fluxapyroxad: 5ppm).

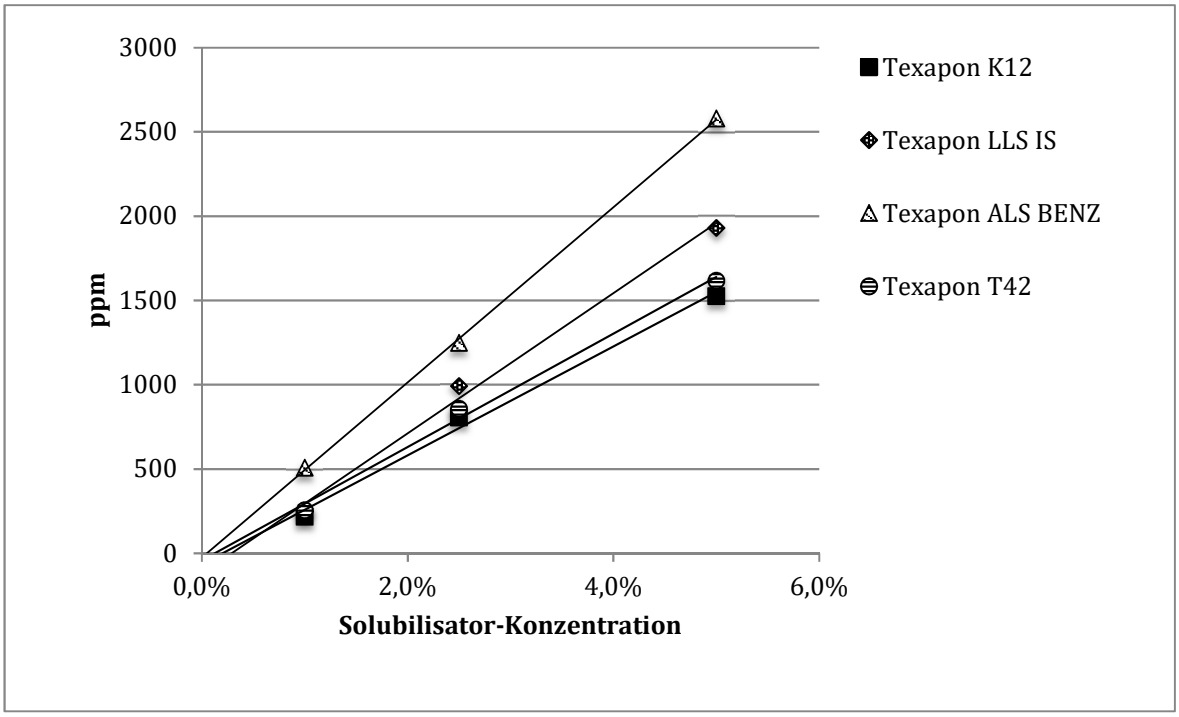


Abbildung 38: Solubilisierung von Fluxapyroxad in Abhängigkeit von der Texapon-Konzentration.

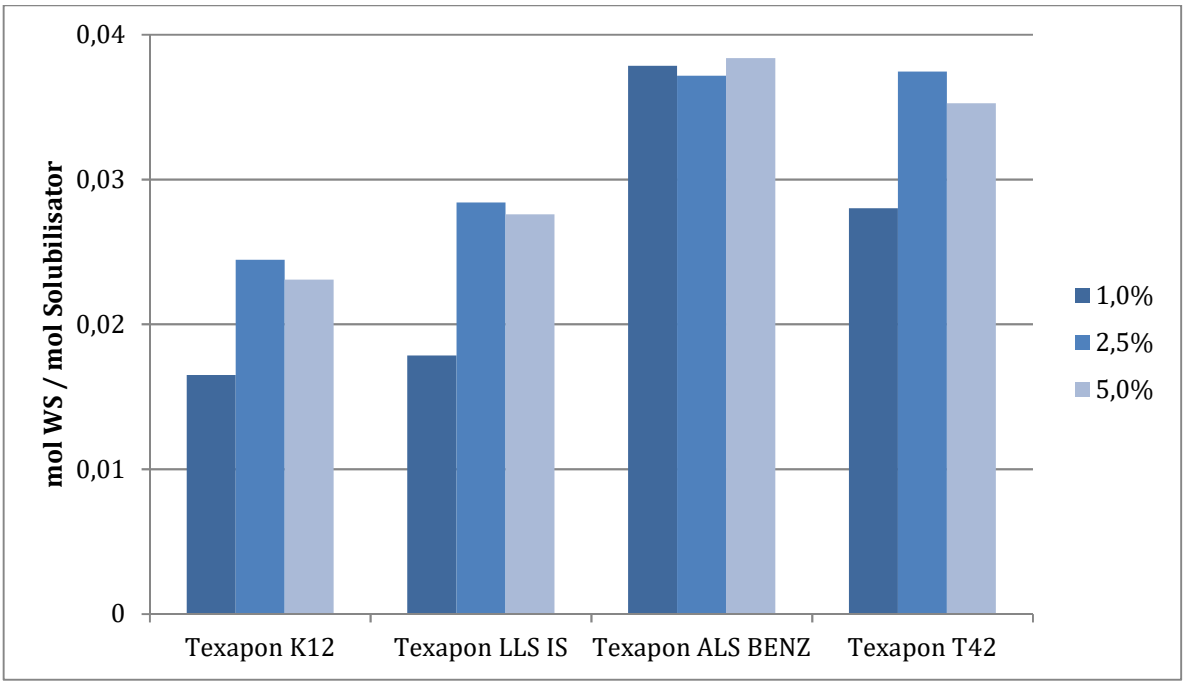


Abbildung 39: Solubilisierung von mol Fluxapyroxad pro mol Texapon.

Diese Annahme wird auch durch die molare Auftragung in Abbildung 39 gestützt. Hier kann man sehen, dass Texapon ALS BENZ die höchste Solubilisierungskapazität pro mol Solubilisator besitzt, dicht gefolgt von T 42. Die stärker dissoziierten K 12 und LLS IS zeigen niedrigere Solubilisierungswerte.

Die Solubilisierung von Fluxapyroxad in Abhängigkeit von der Texapon-Konzentration ist in Abbildung 38 aufgetragen und zeigt einen linearen Zusammenhang. Durch die Extrapolation erhält man die cmc-Werte, die in Tabelle 5 zusammengefasst sind. Im Gegensatz zu den Lutensolen stimmen diese sehr gut mit den Literaturwerten überein.

Isoproturon. Die Solubilisierung von Isoproturon durch Texapone ist in Abbildung 40 dargestellt. Hier sind keine großen Unterschiede bezüglich der Solubilisierungskapazitäten zu erkennen. Texapon LLS IS zeigt die höchste Solubilisierung gefolgt von ALS BENZ, K 12 und T 42.

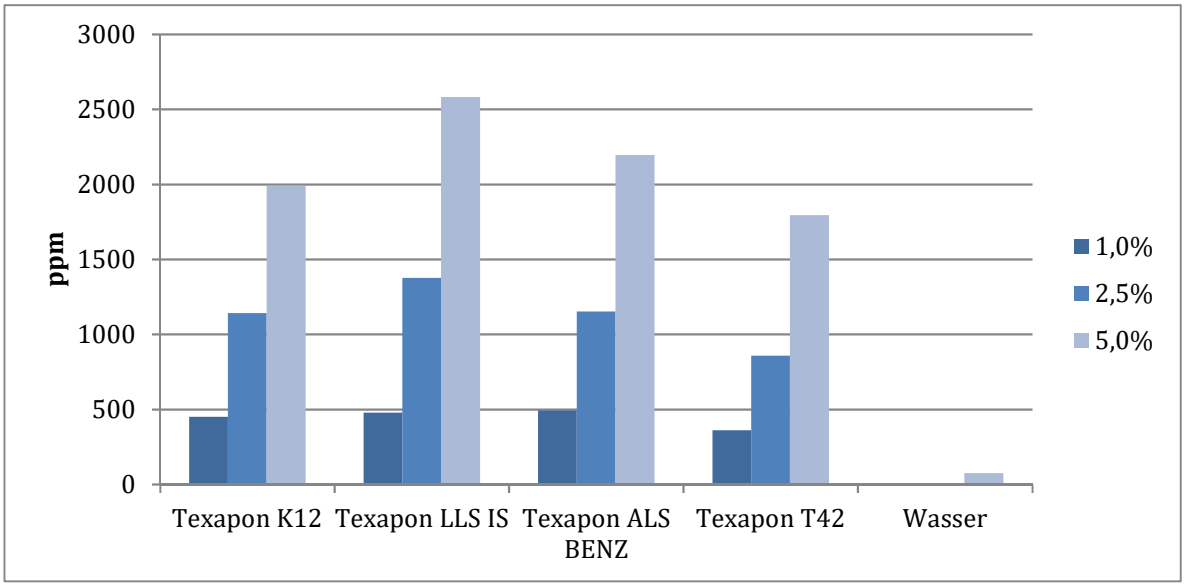


Abbildung 40: Solubilisierung von Isoproturon durch Texapon. (Wasserlöslichkeit Isoproturon: 75ppm).

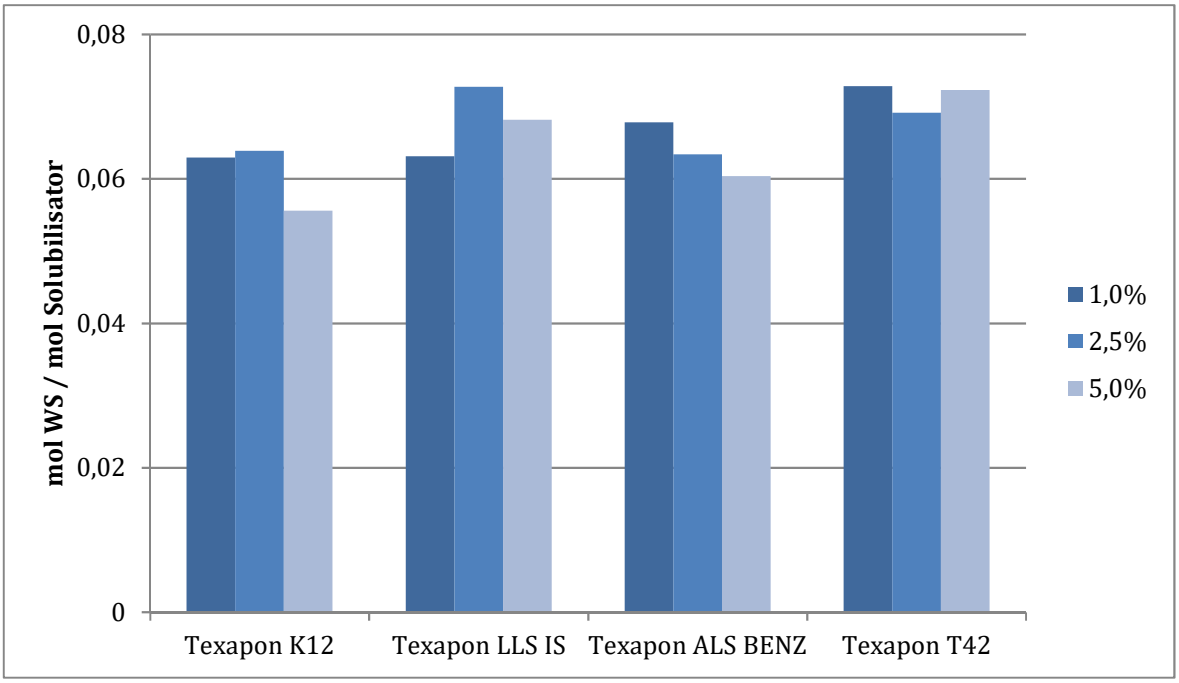


Abbildung 41: Solubilsierung von mol Isoproturon pro mol Texapon.

Betrachtet man allerdings die molare Auftragung in Abbildung 41, so erkennt man, dass alle Texapone nahezu identische Solubilisierungskapazitäten besitzen. Das Gegenion spielt hier also kaum eine Rolle und lässt die Vermutung zu, dass Isoproturon nach einem anderen Mechanismus solubilisiert wird. Durch die Auftragung der Solubilisierungswerte gegen die Texapon-Konzentration ergibt sich ein linearer Zusammenhang, der bei Extrapolation weder Rückschüsse auf die cmc noch auf die Wasserlöslichkeit zulässt (Abbildung 42).

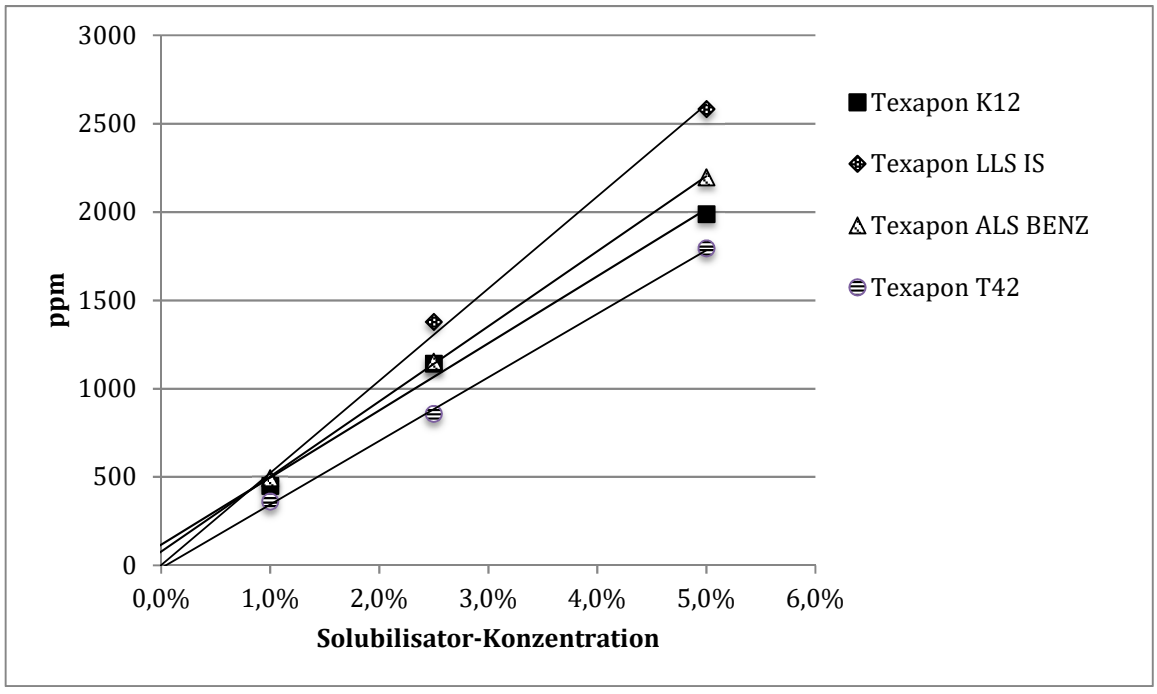


Abbildung 42: Solubilisierung von Isoproturon in Abhängigkeit von der Texapon-Konzentration.

Tabelle 5: cmc-Werte Texapone aus Extrapolation (Lit.-Werte von Sigma-Aldrich)

	K12	LLS IS	ALS BENZ	T42
cmc / gew% (Fenofibrat)	-	0,66	-	-
cmc / gew% (Fluxapyroxad)	0,20	0,29	0,05	0,12
cmc / gew% (Isoproturon)	-	-	-	0,04
cmc / gew% (Lit.)	0,23	0,27	-	-

Fazit. Insgesamt zeigen Texapone aufgrund ihres kleineren Molekulargewichts bei gleichen gew% weit bessere Solubilisierungseigenschaften als Lutensole. Allerdings werden auch hier keine eindeutigen Abhängigkeiten der Solubilisierungswirkung von der Texapon-Struktur beobachtet. Außerdem sind bei Texaponen neben der Wahl des Gegenions keine Strukturvariationen verfügbar. Somit werden auch Texapone trotz hoher Solubilisierungswerte nicht für weitere Strukturanalysen berücksichtigt.

II.4.1.4 Weitere Solubilisatoren

Der folgende Abschnitt befasst sich mit den Solubilisierungskapazitäten weiterer Solubilisatoren aus Tabelle 1. Die Ergebnisse sollen an dieser Stelle zusammengefasst werden, da sich übergreifende Trends im Bezug auf Struktur-Wirkungsbeziehungen nicht direkt ableiten lassen. Dennoch ist es interessant, die unterschiedlichen Solubilisierungskapazitäten der verschiedenen Wirkstoffe festzuhalten.

Fenofibrat. Bei Fenofibrat zeigen v.a. Cremophor und Tween gute Solubilisierungs-eigenschaften (Abbildung 43). Dehyton PCAW, Dehyton K und Texapon NSO weisen ebenfalls eine solide Solubilisierung auf, die jedoch aufgrund ihres kleinen Molekulargewichts zustande kommen könnten (Abbildung 45).
Cremophor und Tween besitzen lange Alkylketten als hydrophobe Komponente und Ethylenoxid als hydrophile Komponente, was somit eine Voraussetzung für eine gute Solubilisierung zu sein scheint. Texapon NSO erfüllt als einziger der restlichen Solubilisatoren ebenfalls diese Voraussetzungen, weist jedoch trotzdem keine gute Solubilisierung auf. Der Unterschied zwischen Cremophor RH40 und EL kann nicht erklärt werden, da sich beide Solubilisatoren strukturell kaum unterscheiden. Tween 80 besitzt eine höhere Solubilisierungskapazität als Tween 20 aufgrund seiner längeren

Alkylkette. Die Solubilisierungskapazitäten von Dehyton MC, Lutensit A-BO und A-LBA konnten aufgrund eines anlagenbedingten Screening-Fehlers nicht bestimmt werden.

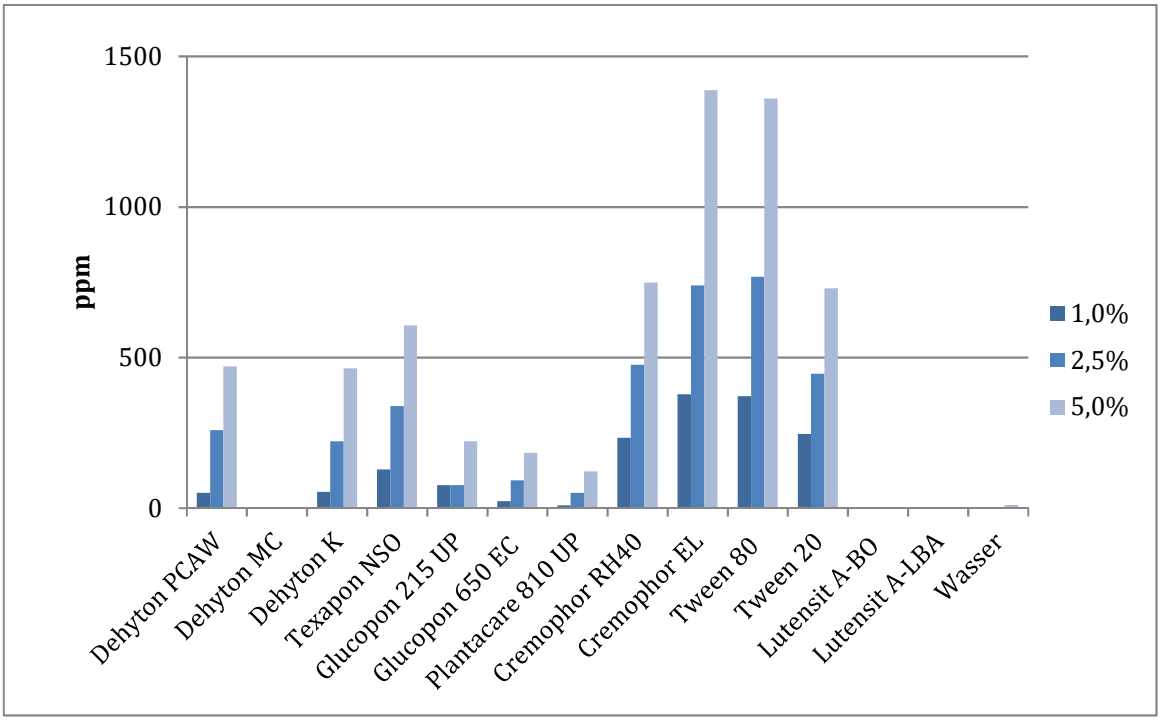


Abbildung 43: Solubilisierung von Fenofibrat.

In Abbildung 44 ist die Solubilisierung von Fenofibrat gegen die Solubilisator-Konzentration aufgetragen. In allen Fällen wird ein linearer Zusammenhang festgestellt. Durch Extrapolation auf y=0 erhält man die cmc-Werte, die in Tabelle 6 zusammengefasst sind. Überraschenderweise erhält man für die Cremophor- und Tween-Solubilisatoren keine cmc-Werte, sondern einen Schnittpunkt mit der y-Achse. Betrachtet man die molare Solubilisierung in Abbildung 45, so kann man eine deutliche Erhöhung des Wertes bei 1 gew% erkennen. Das spricht hier für die Existenz eines weiteren Mechanismus, bei dem der Wirkstoff nicht mizellar solubilisiert wird, womit die Bestimmung der cmc über Extrapolation nicht möglich ist.

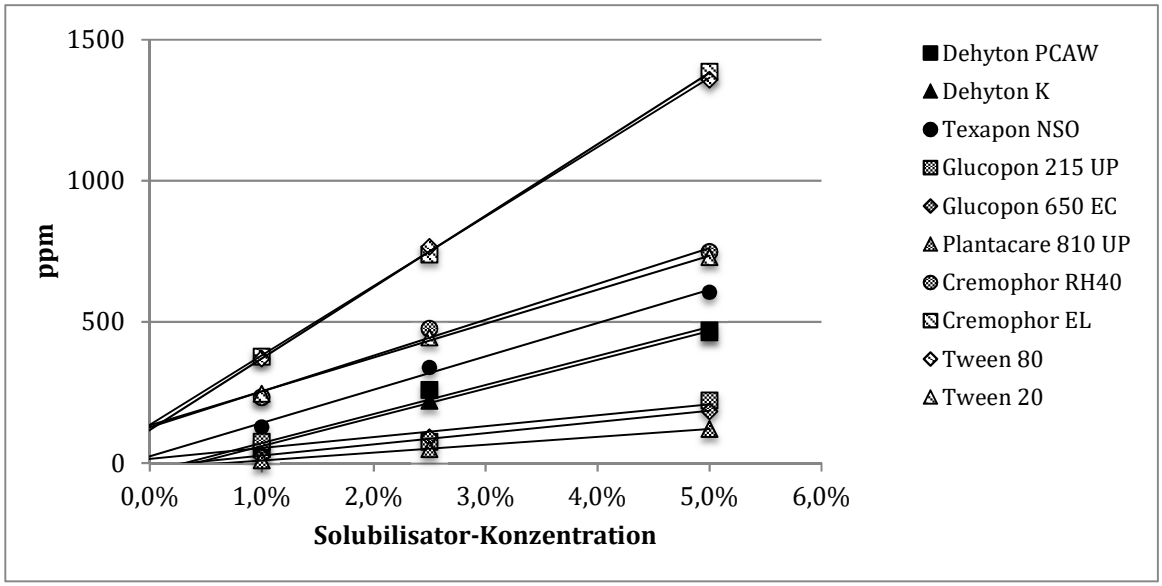


Abbildung 44: Solubilisierung von Fenofibrat in Abhängigkeit von der Solubilisatorkonzentration.

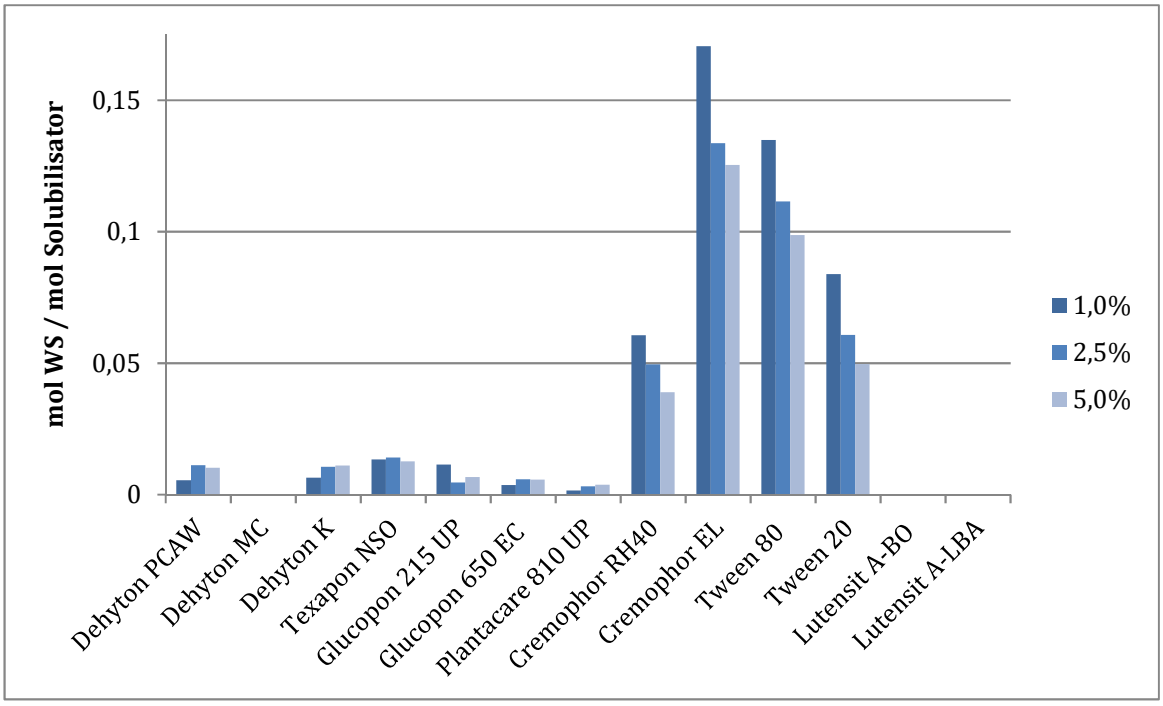


Abbildung 45: Solubilisierung von mol Fenofibrat pro mol Solubilisator.

Fluxapyroxad. Abbildung 46 zeigt die Solubilisierung von Fluxapyroxad. Die Werte von Cremophor EL, Tween 80, Lutensit A-BO und A-LBA konnten aufgrund eines anlagenbedingten Screening-Fehlers nicht bestimmt werden.

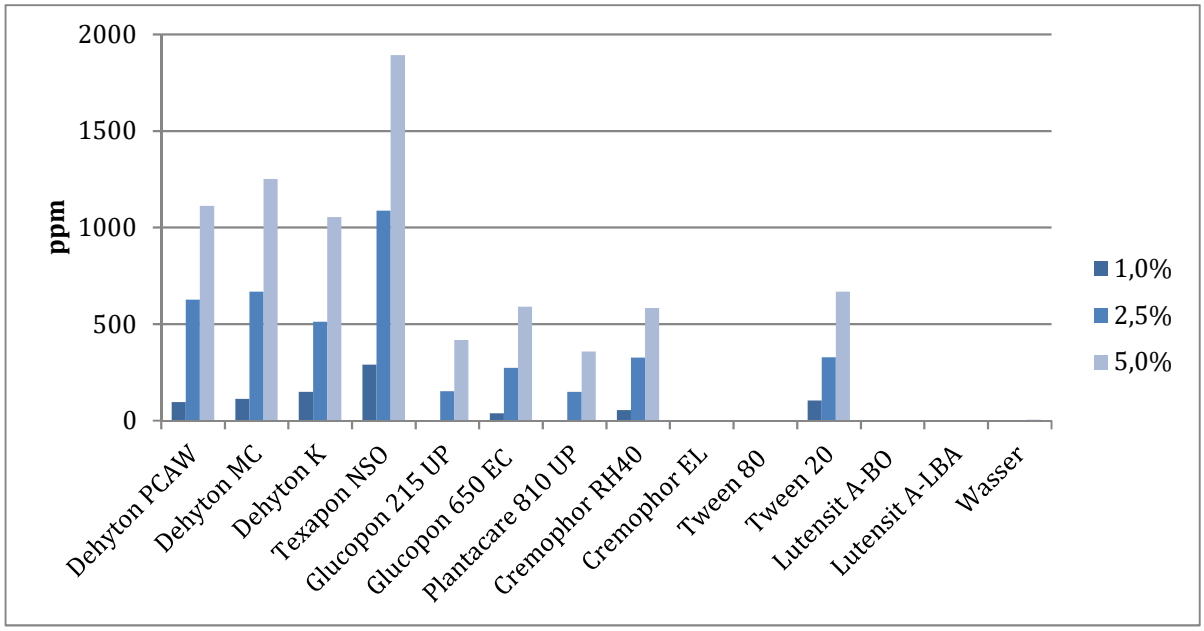


Abbildung 46: Solubilisierung von Fluxapyroxad.

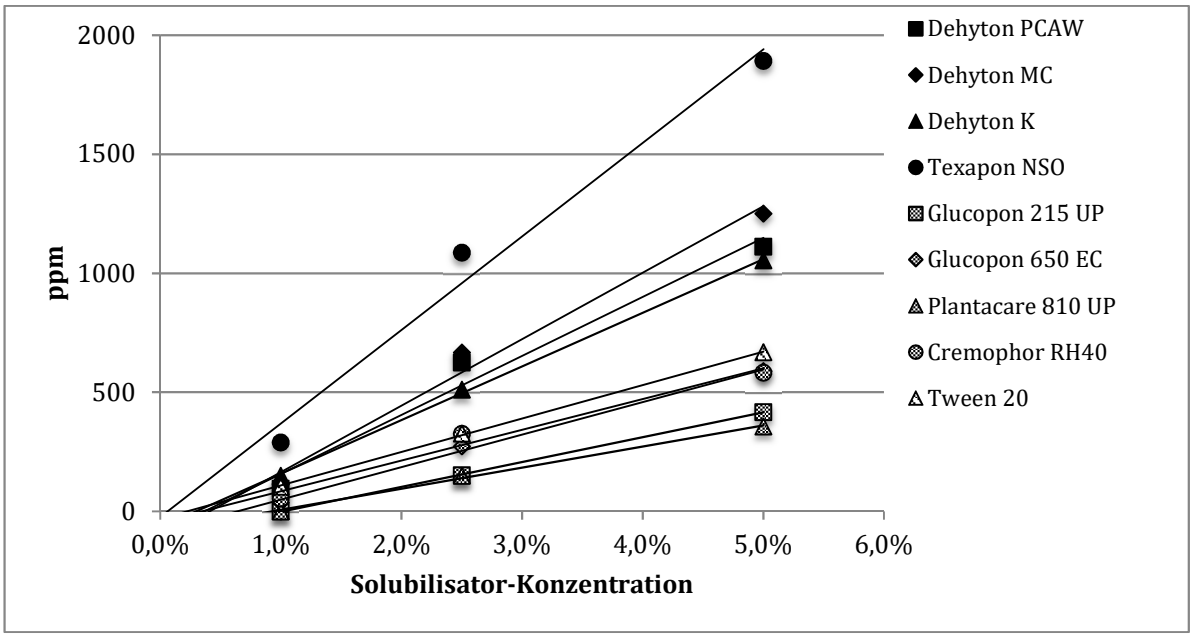


Abbildung 47: Solubilsierung von Fluxapyroxad in Abhängigkeit von der Solubilisatorkonzentration.

Durch Hinzuziehen der molaren Solubilisierung in Abbildung 48 erkennt man, dass mit Texapon NSO, Tween 20 und Cremophor RH 40 die höchste Solubilisierung erreicht wird. Eine lange Alkylkette scheint also wie schon bei Fenofibrat Voraussetzung für eine gute Solubilisierung zu sein. Durch die Auftragung der Solubilisierung gegen die Solubilisator-Konzentration erhält man einen linearen Zusammenhang (Abbildung 47), woraus durch Extrapolation die cmc-Werte erhalten werden können (Tabelle 5). Erneut liegen die Solubilisierungswerte pro mol Solubilisator bei 1,0 gew% niedriger als bei 2,5 und 5,0 gew% (Abbildung 48), wodurch die so bestimmten cmc-Werte von den realen

abweichen. Das zeigt sich beim Vergleich mit Literaturwerten, die für Cremophor RH 40 eine cmc von 0,04 % [108] und für Tween 20 0,01 % zeigen [109].

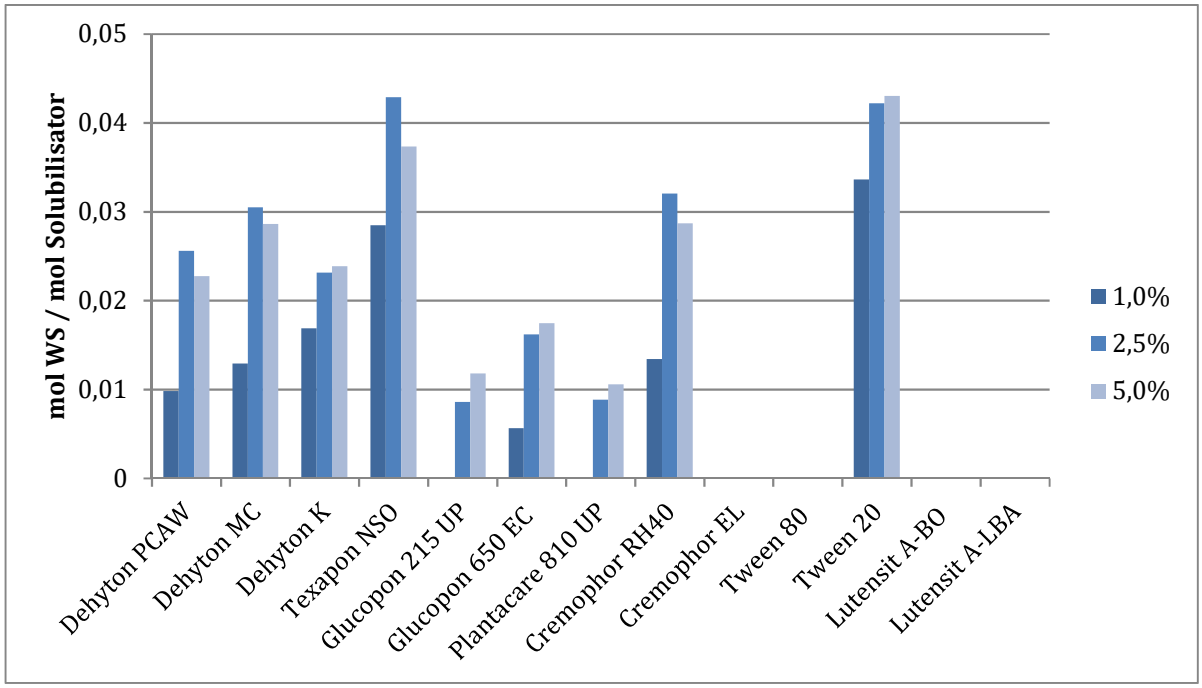


Abbildung 48: Solubilisierung von mol Fluxapyroxad pro mol Solubilisator.

Isoproturon. Die Solubilisierungswerte für Isoproturon ist in Abbildung 49 dargestellt. Die Solubilisierungskapazitäten für Cremophor EL und Tween 80 konnten aufgrund eines anlagenbedingten Screening-Fehlers nicht bestimmt werden. Ansonsten werden hier keine Solubilisierungswerte erhalten, die auf strukturelle Wechselwirkungen zurückgeführt werden können.

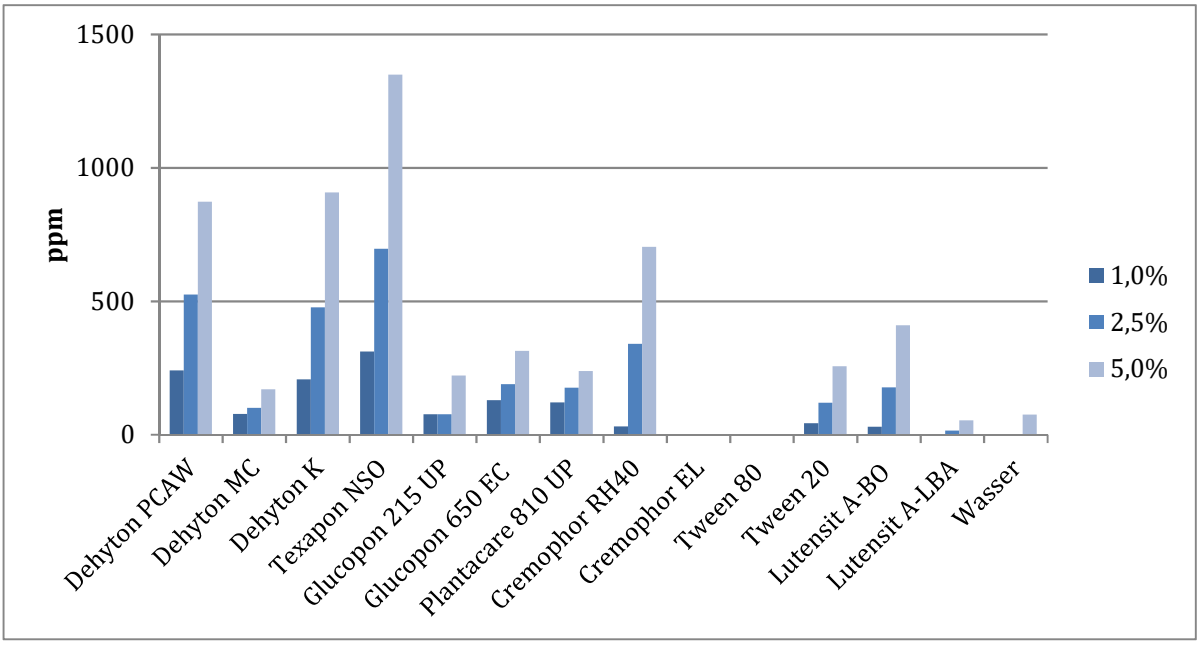


Abbildung 49: Solubilisierung von Isoproturon.

Allerdings kann man in Abbildung 50 beobachten, dass durch Extrapolation der Werte in den meisten Fällen die y-Achse im Bereich der Wasserlöslichkeit von Isoproturon geschnitten wird. Das deutet auf eine nicht-mizellare Solubilisierung des Wirkstoffs hin. Diese Annahme wird zusätzlich durch die molaren Solubilisierungswerte in Abbildung 51 gestützt, da hier für verschiedene Solubilisator-Konzentrationen keine konstanten Werte erhalten werden.

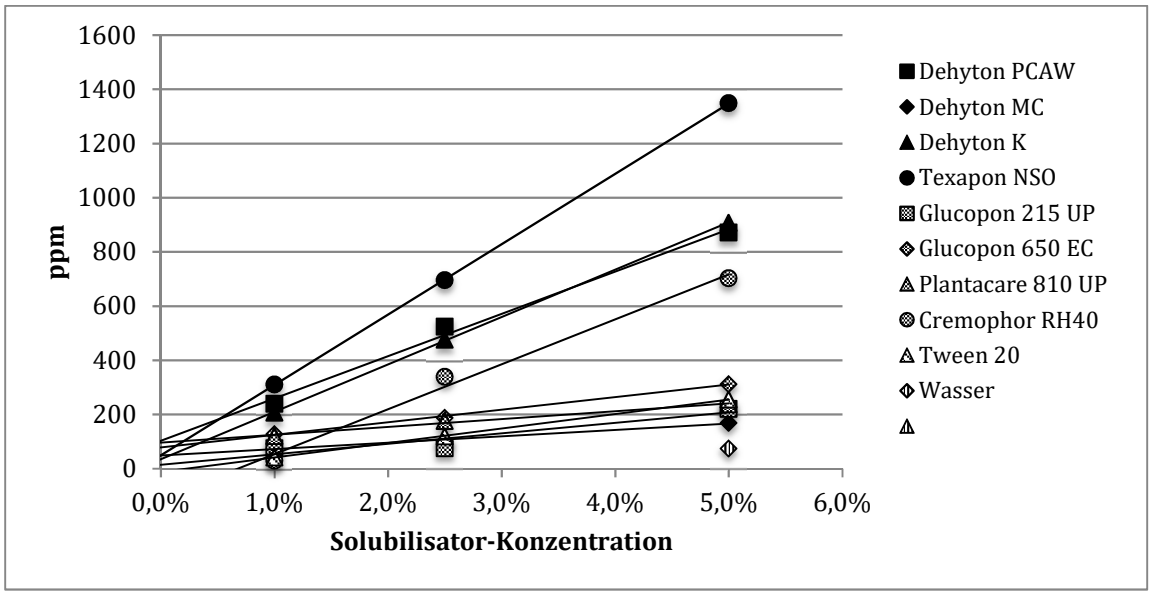


Abbildung 50: Solubilisierung von Isoproturon in Abhängigkeit von der Solubilisator-Konzentration

Tabelle 6: cmc-Werte aus Extrapolation; Lit.-Werte zur Verfügung gestellt von BASF SE

	cmc / gew % (Fenofibrat)	cmc / gew % (Fluxapyroxad)	cmc / gew % (Isoproturon)	cmc / gew % (Lit.)
Dehyton PCAW	0,31	0,37	0,67	-
Dehyton MC	-	0,41	-	-
Dehyton K	0,41	0,30	-	0,002
Texapon NSO	-	0,06	-	0,03
Glucopon 215 UP	-	1,02	-	0,02
Glucopon 650 EC	0,33	0,64	-	0.007
Plantacare 810 UP	0,67	0,93	-	-
Cremophor RH 40	-	0,35	0,67	0,04
Cremophor EL	-	-	-	-
Tween 80	-	-	-	0,02
Tween 20	-	0,22	0,22	0,01
Lutensit A-BO	-	-	0,67	0,02
Lutensit A-LBA	-	-	1,55	-

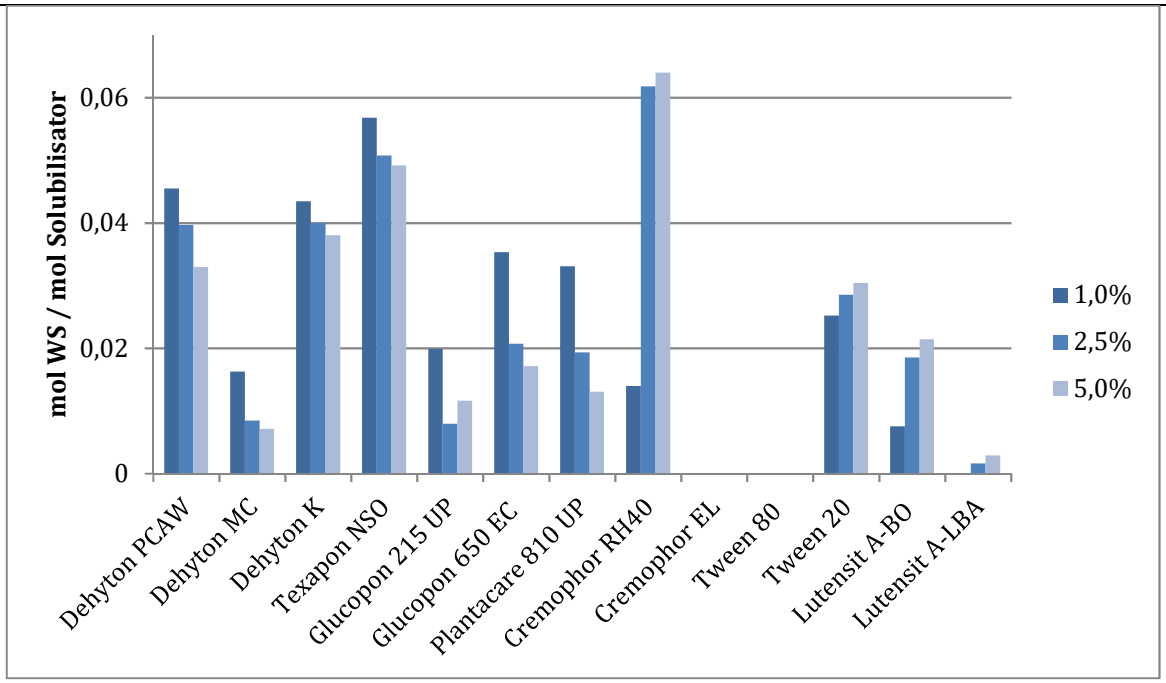


Abbildung 51: Solubilisierung von mol Isoproturon pro mol Solubilsator.

Fazit. Ein Überblick über mehrere Solubilisatoren und deren Solubilisierungskapazitäten konnte keine allgemeingültigen Trends aufzeigen, welche für verschiedene Wirkstoffe gültig sind. Daher konnte keine systematische Abhängigkeit von der Struktur der Solubilisatoren nachgewiesen werden. Für eine systematische Strukturanalyse benötigt man hier eine größere strukturelle Variation der einzelnen Solubilisatortypen.

II.4.1.5 Pluronics

Pluronics wurden in der Einleitung detailliert beschrieben (siehe Seite 21). Wie bei Lutensolen kann auch hier durch die Variation der Blocklängen die Struktur und die Eigenschaften der Pluronics beliebig geändert werden (Tabelle 6). Im Solubilisator-Screening nehmen Pluronics eine Sonderstellung ein, da sie anders als andere Solubilisatorsysteme einen **wirkstoffübergreifenden Trend in der Solubilisierung aufweisen**. Daher werden die Solubilisierungsergebnisse der einzelnen Wirkstoffe nicht wie bisher beschrieben und diskutiert, sondern direkt miteinander verglichen:

Tabelle 7: Zusammensetzung Pluronics

Pluronic	Zusammensetzung
PE 4300	EO_5-PO_{19}-EO_5
PE 6200	EO_5-PO_{30}-EO_5
PE 6400	EO_{13}-PO_{30}-EO_{13}
PE 6800	EO_{79}-PO_{30}-EO_{79}
PE 9200	EO_8-PO_{47}-EO_8
PE 9400	EO_{21}-PO_{47}-EO_{21}
PE 10300	EO_{16}-PO_{56}-EO_{16}
PE 10400	EO_{25}-PO_{56}-EO_{25}
PE 10500	EO_{37}-PO_{56}-EO_{37}

Die Solubilisierung von Fenofibrat in Abbildung 52 zeigt eine deutliche Solubilisierungserhöhung durch PE 9200, 10300, 10400 und 10500, während mit den verbleibenden Pluronics fast keine Solubilisierung erreicht wird. Betrachtet man nun die Solubilisierung von Fluxapyroxad mit Pluronics in Abbildung 53, so kann man das gleiche Muster erkennen: PE 9200, 10300, 10400 und 10500 stechen auch hier durch hohe Solubilisierungswerte heraus.

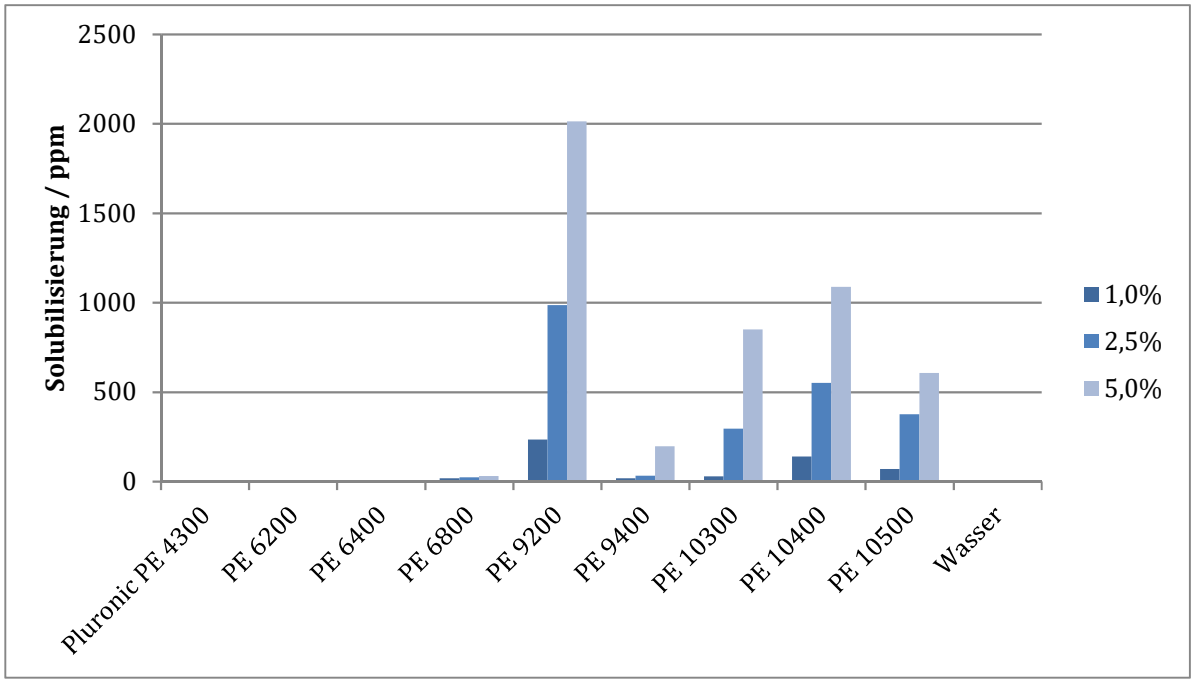


Abbildung 52: Solubilisierung von Fenofibrat durch Pluronics.

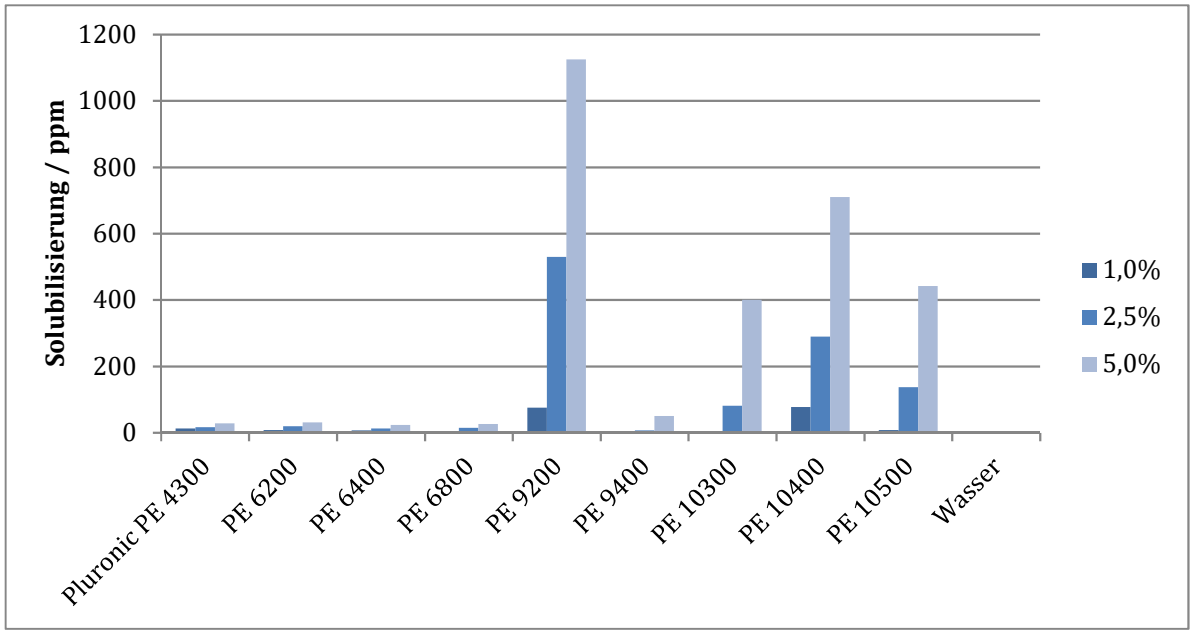


Abbildung 53: Solubilisierung von Fluxapyroxad durch Pluronics.

An dieser Stelle wurde zusätzlich ein weiterer Pharmawirkstoff, Carbamazepin, mit ins Screening einbezogen, der wie das Isoproturon eine höhere Wasserlöslichkeit aufweist (vergleich Material und Methoden, Seite 30). Nimmt man eine erste Einteilung der Wirkstoffe in hydrophobe (Isoproturon und Carbamazepin) und stark hydrophobe (Fenofibrat und Fluxapyroxad) an, so zeichnen sich zwei verschiedene Situationen ab. Isoproturon und Carbamazepin werden im Gegensatz zu Fenofibrat und Fluxapyroxad deutlich schlechter und unspezifischer durch Pluronics solubilisiert. PE 9200, 10300,

10400 und 10500 besitzen allerdings interessanterweise auch hier die höchsten Solubilisierungskapazitäten, die sich jedoch nicht deutlich von den anderen Pluronics absetzen (Abbildung 52 bis Abbildung 55).

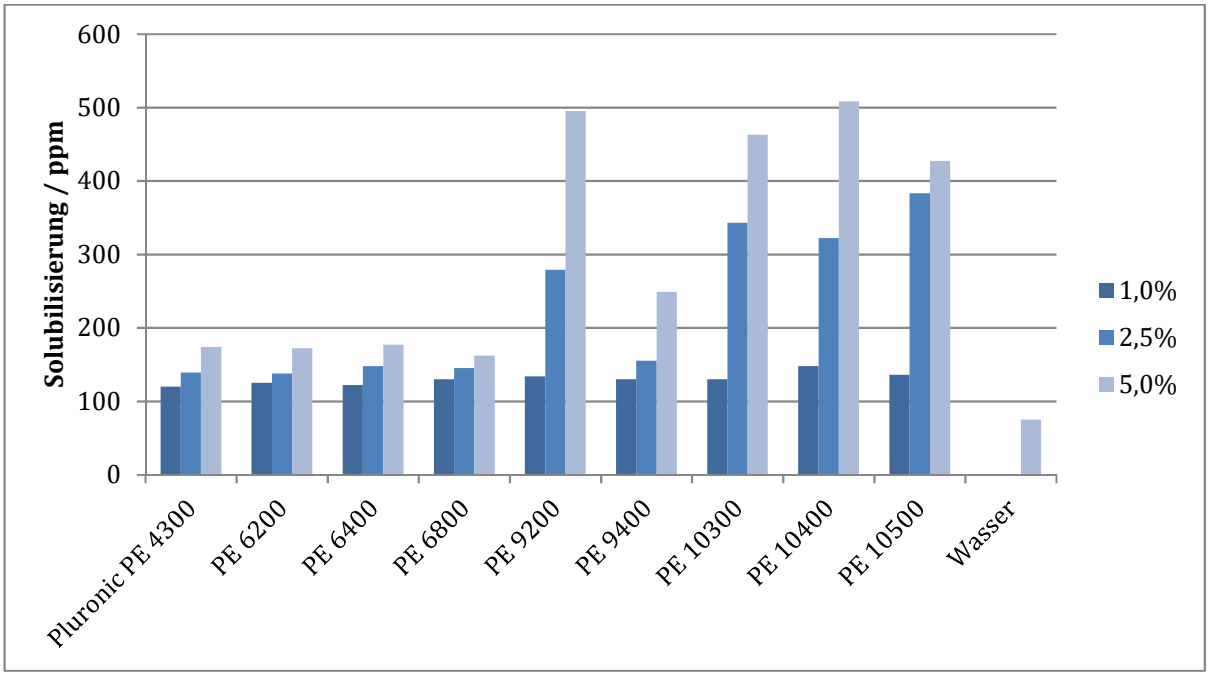


Abbildung 54: Solubilisierung von Isoproturon durch Pluronics.

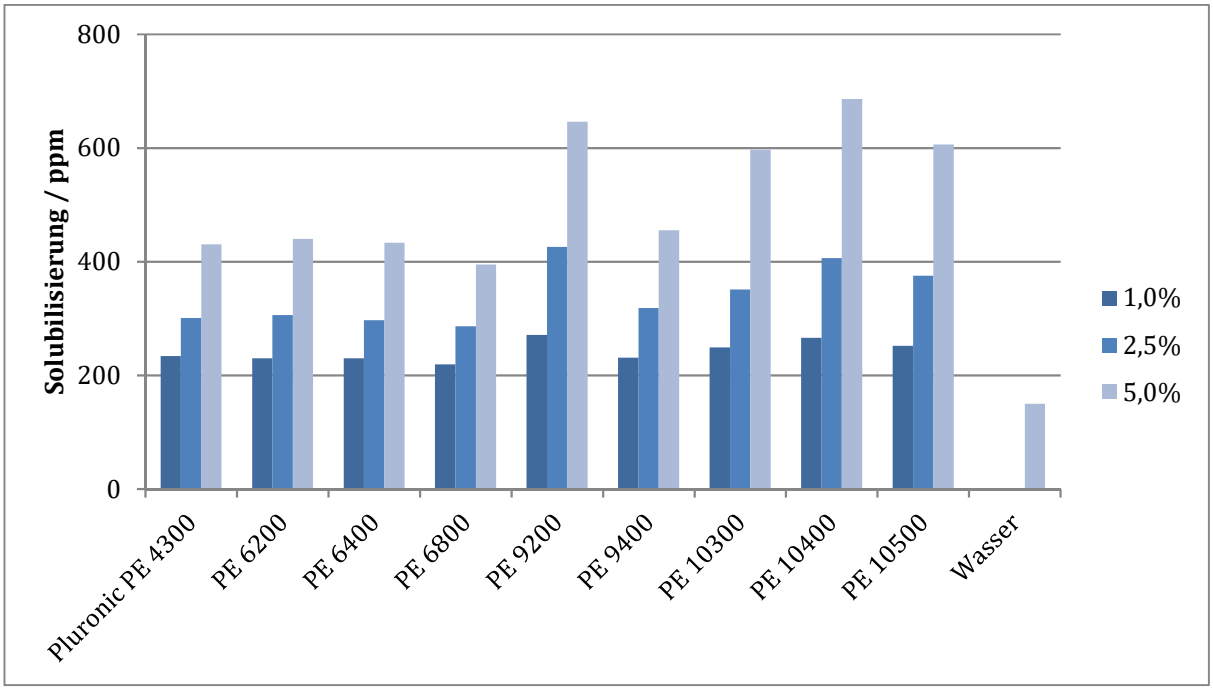


Abbildung 55: Solubilisierung von Carbamazepin durch Pluronics.

Im Screening verschiedener Solubilisatoren haben sich Pluronics somit als besonders interessant hervorgetan, da sie eine wirkstoffübergreifende, spezifische Solubilisierung

zeigen. Bei Fenofibrat und Fluxapyroxad deuten die gemessenen Solubilisierungswerte darauf hin, **dass bei Pluronics die Solubilisierungskapazität mit zunehmender PPO-Kettenlänge steigt**. Die höchsten Werte wurden mit Pluronic PE 9200, 10300, 10400 und 10500 erreicht, welche über lange PO-Blöcke bestehend aus 47 bzw. 56 PO-Einheiten verfügen.

Allerdings greift diese Theorie der langen PO-Ketten nicht bei Pluronic PE 9400, welches mit ebenfalls 47 PO-Einheiten zwar lange PO-Ketten, aber keine hohe Solubilisierung aufweist. Der Grund dafür könnte am Mizellbildungsverhalten von PE 9400 liegen, da durch den höheren PEO-Anteil und das relativ niedrige Molekulargewicht die cmt oberhalb der Raumtemperatur liegt, bei der die Messungen durchgeführt wurden. Es kann durch die vorhandenen Werte in Tabelle 7 unter Berücksichtigung des HLB-Wertes und der PO-Kettenlänge der grobe Bereich der cmt geschätzt werden. Daher kann angenommen werden, dass unter den gegebenen Messbedingungen nur PE 9200, 10300, 10400 und 10500 Mizellen ausbilden, was die signifikant höheren Solubilisierungswerte erklären würde. Davon ausgehend lässt sich eine mizellare Solubilisierung von Fenofibrat und Fluxapyroxad vermuten, die daher sehr spezifisch ausfällt.

Tabelle 8: Übersicht Pluronic-Eigenschaften

Pluronic®	**Mw** [g/mol] **(PPO)**[a]	**Zusammensetzung**	**HLB** [c]	**cmt** [°C [d]] **1wt%/2.5wt%/5wt%**
PE 4300	1100	EO_5-PO_{19}-EO_5	12	- / - / -
PE 6200	1750	EO_5-PO_{30}-EO_5	7	- / - / -
PE 6400	1750	EO_{13}-PO_{30}-EO_{13}	15	31.5 / 28.5 / 26.5
PE 6800	1750	EO_{79}-PO_{30}-EO_{79}	29	50.0 / 46.0 / 40.0
PE 9200	2750	EO_8-PO_{47}-EO_8	6	- / - / -
PE 9400	2750	EO_{21}-PO_{47}-EO_{21}	14	- / - / -
PE 10300	3250	EO_{16}-PO_{56}-EO_{16}	9	- / - / -
PE 10400	3250	EO_{25}-PO_{56}-EO_{25}	13	- / - / -
PE10500	3250	EO_{37}-PO_{56}-EO_{37}	15	19.5 / - / -

[a] Die Molekulargewichte der PO-Blöcke wurden von BASF SE bezogen

[b] Die Zusammensetzung wurde aus den bekannten EO/PO-Verhältnissen berechnet

[c] Die HLB-Werte wurden von BASF SE bezogen

[d] Die cmt-Werte wurden von Alexandridis et al. [110] ermittelt

Im Gegensatz dazu sind die Solubilisierungswerte von Isoproturon und Carbamazepin kaum von der Struktur und dem Aggregationsverhalten der Pluronics abhängig und auch die nicht mizellbildenden Pluronics bewirken eine Erhöhung der Solubilisierung. Es scheint somit, dass hier die bloße Anwesenheit des Pluronic-Polymers ausreicht,

wobei Isoproturon dabei im Vergleich zu Carbamazepin eine höhere Affinität zu Pluronic-Mizellen zu besitzen scheint. Insgesamt werden Isoproturon und Carbamazepin dadurch deutlich unspezifischer und schlechter solubilisiert als Fenofibrat und Fluxapyroxad.

Die Ergebnisse weisen also auf die Existenz von **mindestens zwei unterschiedlichen Solubilisierungsmechanismen** hin. Welcher Mechanismus jeweils auftritt scheint von der **Polarität/Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe abzuhängen**.

Extrapolation. In Abbildung 56 - Abbildung 59 sind die Menge an solubilisiertem Wirkstoff in Abhängigkeit von der Pluronic-Konzentration dargestellt, wobei durch Extrapolation des linearen Zusammenhangs weitere Informationen gewonnen werden. Bei Fenofibrat (Abbildung 56) und Fluxapyroxad (Abbildung 57) erhält man durch Extrapolation auf 0 ppm Wirkstoff eine Konzentration, die der cmc der Pluronics entspricht. Dabei wurden nur die Pluronics berücksichtigt, deren cmt über Raumtemperatur liegen. Bei Fluxapyroxad werden stets höhere cmc-Werte erhalten als bei Fenofibrat. Das könnte damit erklärt werden, dass Fenofibrat früher eine Mizellisierung initiiert. Die cmc-Werte bei Fluxapyroxad und PE 10300 und 10500 liegen oberhalb von 1 %. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass die Solubilisierungswerte bei 1 %iger Pluronic-Konzentration so niedrig ausfallen, dass die Extrapolation nicht mehr exakt durchgeführt werden kann.

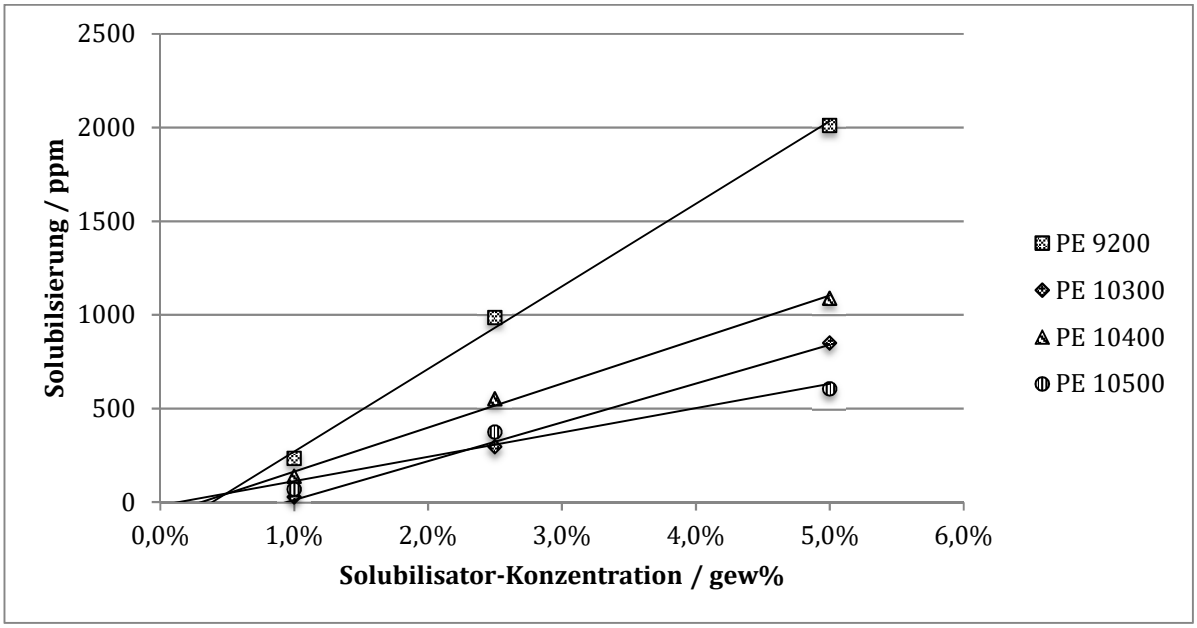


Abbildung 56: Solubilisierung von Fenofibrat in Abhängigkeit zur Pluronic-Konzentration.

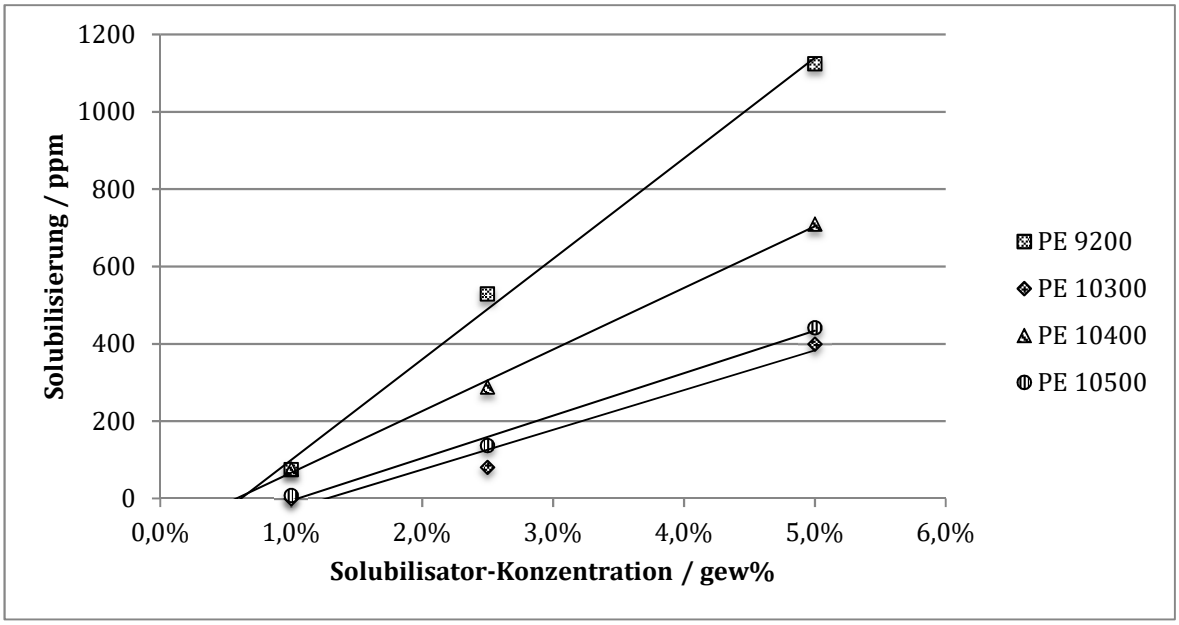


Abbildung 57: Solubilisierung von Fluxapyroxad in Abhängigkeit zur Pluronic-Konzentration.

Der Vergleich der so ermittelten cmc mit Literaturwerten in Tabelle 9 zeigt, dass die cmc stark von der Temperatur abhängt. Bereits ein Anstieg von 5 °C bewirkt einen cmc-Abfall von einer Dekade. Berücksichtigt man diese Tatsache, dass unsere Solubilisierungsexperimente bei 25 °C±2 °C abgelaufen sind, liegen die Ergebnisse im Bereich der Literaturwerte.

Tabelle 9: Kritische Mizellbildungstemperatur von Pluronics durch Extrapolation auf 0 ppm Wirkstoff im Vergleich zu Werten von Alexandridis et al.

Pluronic	**cmc from extrapolation** Fenofibrat/Fluxapyroxad (gew% (25 °C±2 °C))	**cmc from Alexandridis et al** (20 °C / 25 °C)
PE9200	0,39 / 0,62	-
PE10300	0,95 / 1,27	0,7 / 0,07
PE10400	0,31 / 0,58	2,0 / 0,3
PE10500	0,59 / 1,05	2,2 / 0,3

Bei Isoproturon (Abbildung 58) kann durch Extrapolation auf 0% Pluronic-Konzentration die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs abgelesen werden. Allerdings ist die Linearität bei den mizellbildenden Pluronics PE 10300, 10400 und 10500 nicht gegeben. Das könnte auf eine Überschneidung der vorher genannten zwei Solubilisierungs-mechanismen zurückgeführt werden. Eine Extrapolation der Werte des nicht mizellbildenden Pluronic PE 4300 liefert mit ca. 105 ppm eine etwas höhere Wasserlöslichkeit als die Bestimmung über UV-Vis, womit ein Wert von 75 ppm gemessen wurde.

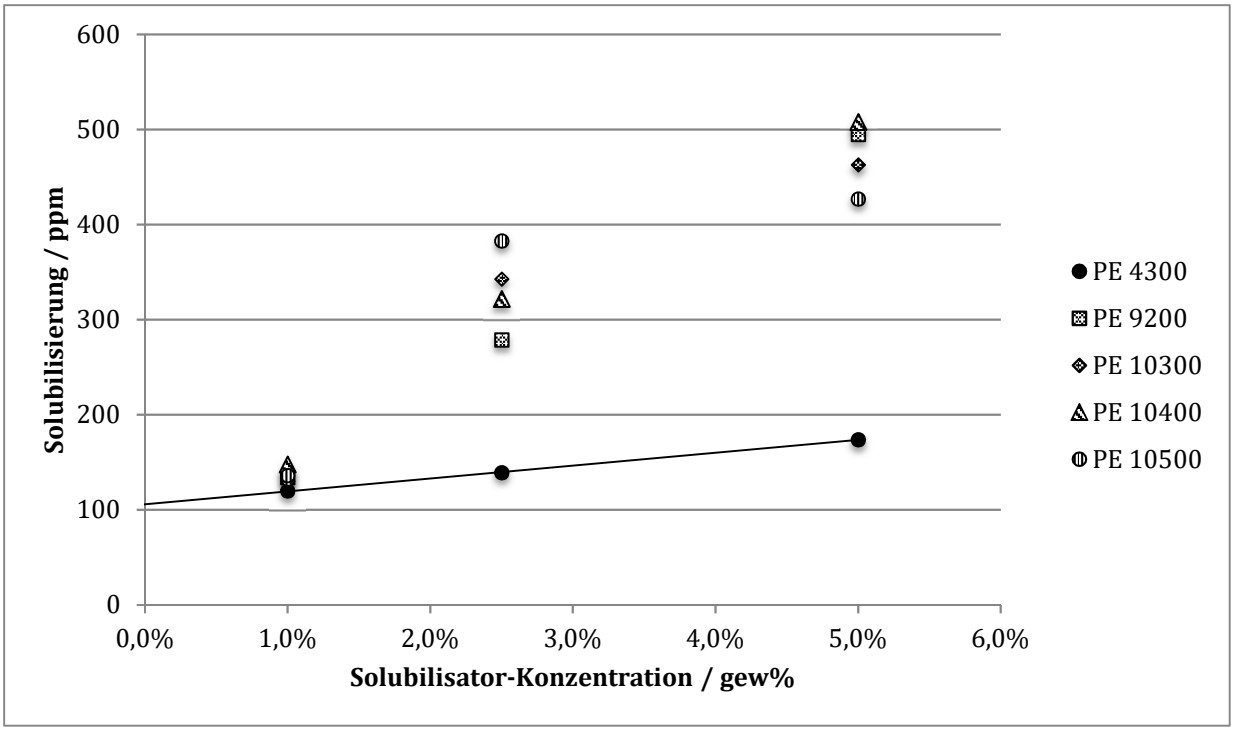


Abbildung 58: Solubilisierung von Isoproturon in Abhängigkeit zur Pluronic-Konzentration.

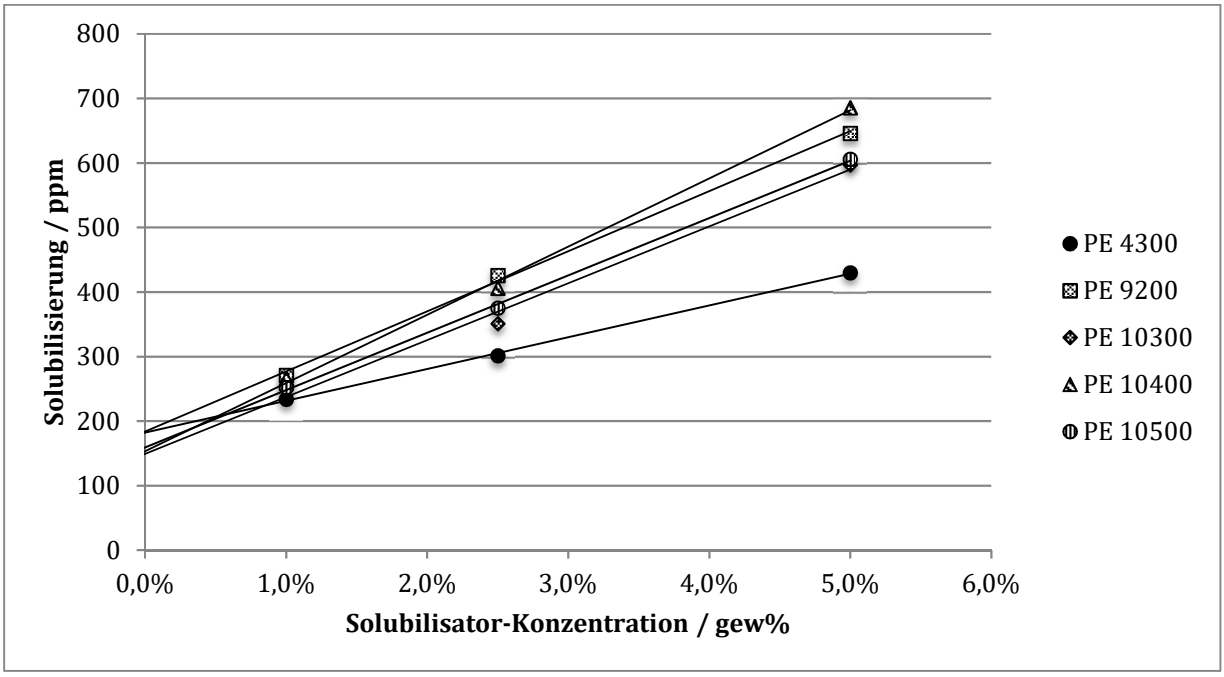


Abbildung 59: Solubilisierung von Carbamazepin in Abhängigkeit zur Pluronic-Konzentration.

Bei der Extrapolation auf 0 % Pluronic bei Carbamazepin erhält man sowohl mit mizellbildenden als auch mit nicht mizellbildenden Pluronics Werte um 170 ppm. Diese stimmen gut mit der durch UV-Vis nachgewiesenen Wasserlöslichkeit von reinem Carbamazepin von 150 ppm überein. Hier ist die Linearität für alle Pluronics gegeben, was darauf hinweist, dass die Bildung von Mizellen bei der Solubilisierung von

Carbamazepin kaum oder zumindest eine untergeordnete Rolle spielt. Stattdessen wird angenommen, dass die Veränderung der Lösungsmitteleigenschaften durch Pluronic eine höhere Löslichkeit von Carbamazepin bewirkt.

Solubilisierung von Carbamazepin – eine thermodynamische Betrachtung

Der Molenbruch des gelösten Wirkstoffs x_{sol} ist dabei folgendermaßen gegeben:

$$x_{sol} = exp\left(\frac{\mu_s^0 - \mu_1}{kT}\right) \quad (10)$$

$\mu_s{}^0$ ist das chemische Potential des festen Wirkstoffs unter Normalbedingungen. Bei μ_1 handelt es sich um das chemische Potential des Wirkstoffs, der in wässriger Polymerlösung gelöst vorliegt. μ_1 kann weiterhin durch seinen Wert in purem Wasser μ_1^0 und einem von Term dargestellt werden, der in erster Annäherung logarithmisch vom Molenbruch der Monomereinheiten des Polymers x_{pol} abhängt.

$$\mu_1 = \mu_1^0 + kTln\left(\frac{1}{1+A\cdot x_{pol}}\right) \quad (11)$$

Unter diesen Bedingungen wird das chemische Potential des Lösungsmittels durch die Beinhaltung des gelösten Polymers erniedrigt, wobei der Faktor A Auskunft darüber gibt, wie viele Wassermoleküle pro Monomereinheit beeinflusst werden.
Fügt man nun (10) in (9) ein, so erhält man näherungsweise folgenden Zusammenhang (11):

$$x_{sol} \approx x_{sol}^0(1 + A \cdot x_{pol}) \quad (12)$$

x_{sol}^0ist hierbei der Molenbruch des Wirkstoffs in reinem Wasser. Formel (11) beschreibt folglich ein System, in dem ein Wirkstoff in Polymerlösung gelöst vorliegt und sonst keine Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Komponenten auftreten. Um nun A zu bestimmen, wird der in Gleichung (11) beschriebene Zusammenhang als Geradengleichung in (12) aufgetragen. n_{sol} ist dabei die Stoffmenge an solubilisiertem Carbamazepin und n_{sol}^0 die Stoffmenge an in purem Wasser löslichem Carbamazepin.

$$\frac{n_{sol}}{n_{sol}^0} = 1 + A \cdot x_{pol} \quad (13)$$

Durch die Auftragung von n_{sol}/n_{sol}^0 gegen x_{pol} kann aus der Steigung der Faktor A ermittelt werden (Abbildung 60). Im Idealfall, d.h. bei einer Erhöhung der Carbamazepin-Löslichkeit, die ausschließlich durch eine Veränderung des Lösungsmittels verursacht

wird, besitzen alle Pluronics den gleichen *A*-Faktor. Die ermittelten *A*-Werte in Tabelle 10 zeigen jedoch voneinander abweichende Werte, die nun diskutiert werden:
Die *A*-Werte sind annähernd gleich für die nicht-mizellbildenden Pluronics PE 4300, PE 6200, PE 6400 und PE 9400. Somit haben die Blocklängen dieser Pluronics kaum Einfluss auf die Solubilisierungskapazität, was für die angenommene Löslichkeitserhöhung von Carbamazepin durch die Absenkung des chemischen Potentials spricht. Dabei werden laut den *A*-Werten ca. 100 Wassermoleküle pro Monomereinheit beeinflusst. Für die mizellbildenden Pluronics erhält ungefähr doppelt so hohe *A*-Werte um die 200. Die hier erreichte Solubilisierung kann somit nicht allein auf die Absenkung auf die chemischen Potentials zurückgeführt werden; vielmehr scheint hier die mizellare Solubilisierung des Carbamazepins ebenfalls eine Rolle zu spielen.

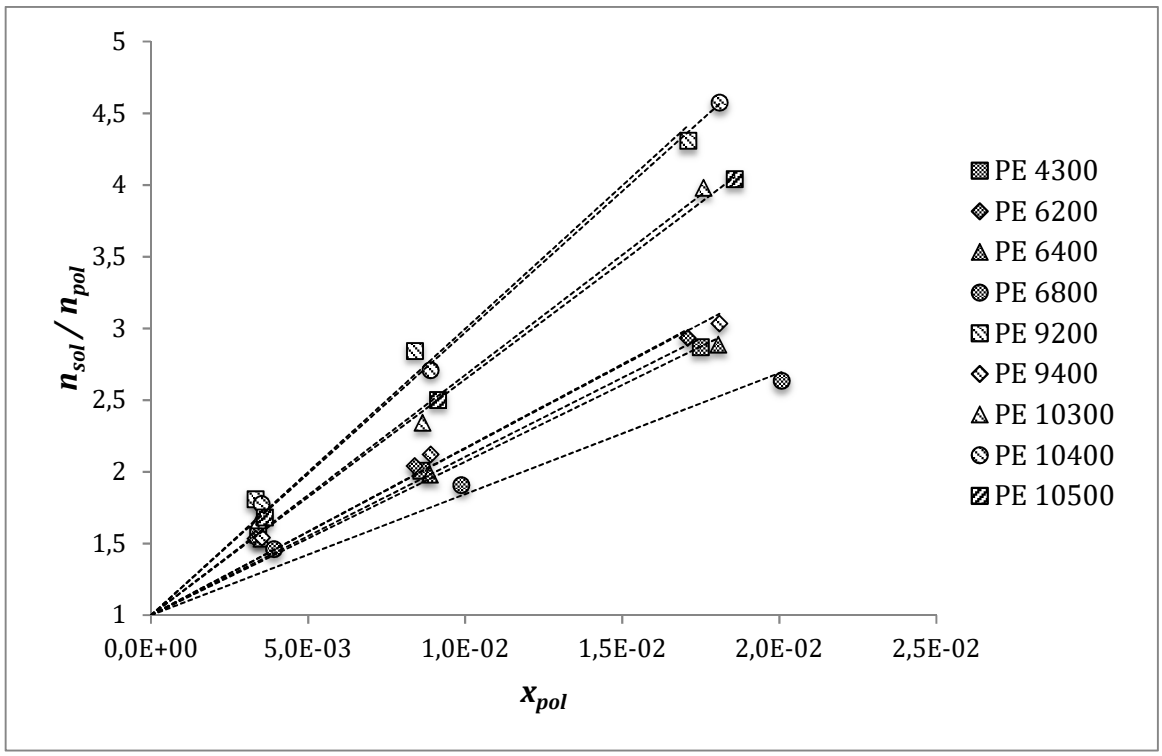


Abbildung 60: Solubilisierung von Carbamazepin in Abhängigkeit von der PO-Menge.

Tabelle 10: A-Werte für verschiedene Pluronics

Pluronic® type	*A*-Werte
PE 4300	110
PE 6200	116
PE 6400	107
PE 6800	84
PE 9200	200
PE 9400	116
PE 10300	167
PE 10400	197
PE 10500	165

Diese Ergebnisse liefern somit eine gute Erklärung für die vorher bestimmten Solubilisierungsergebnisse. Die eher unspezifischen Werte für verschiedene Pluronics können auf eine höhere Löslichkeit von Carbamazepin durch das Absenken des chemischen Potentials des Lösungsmittels zurückgeführt werden. Zusätzliches Carbamazepin wird durch Mizellen solubilisiert, was allerdings nur einen kleinen Anteil der bestimmten Gesamtmenge ausmacht.

Solubilisierter Wirkstoff pro mol Pluronic. Betrachtet man die Stoffmenge an solubilisiertem Wirkstoff pro mol Pluronic, so finden sich weitere Hinweise auf mindestens zwei verschiedene Solubilisierungsmechanismen. So zeigt sich etwa bei Fenofibrat deutlich, dass die Pluronics mit guter Solubilisierungskapazität (PE 9200, 10300, 10400 und 10500) bei 1 gew% Polymer-Konzentration deutlich weniger solubilisieren, als mit 2,5 und 5 gew% (Abbildung 61). Das deutet darauf hin, dass bei 1 gew% Pluronic-Moleküle noch zu einem kleineren Anteil in Mizellen aggregiert vorliegen und sich noch viele Unimere in wässriger Lösung befinden, die zu keiner Solubilisierung beitragen. Zwischen 2,5 und 5 gew% gibt es kaum noch Unterschiede; somit liegt hier das Gleichgewicht auf der Seite der Mizellen und eine weitere Steigerung der Pluronic-Konzentration führt kaum zu einer Änderung.
Die Solubilisierung von mol Fluxapyroxad pro mol Pluronic (Abbildung 62) verhält sich ähnlich. Hier kann man allerdings erkennen, dass es zwischen 2,5 und 5 gew%, außer bei PE 9200, nochmals zu einer deutlichen Steigerung kommt. Es wird also vermutet, dass Fenofibrat eine Aggregation der Pluronic-Moleküle begünstigt.

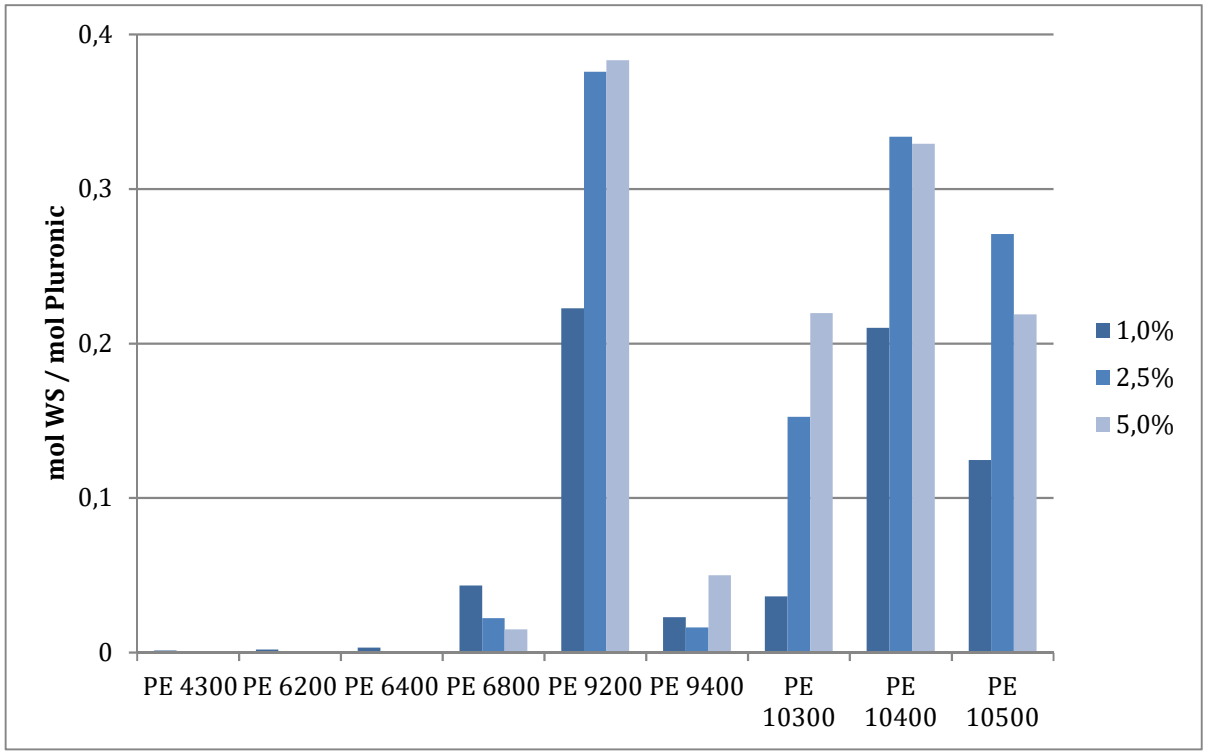


Abbildung 61: Solubilisierung von mol Fenofibrat pro mol Pluronic.

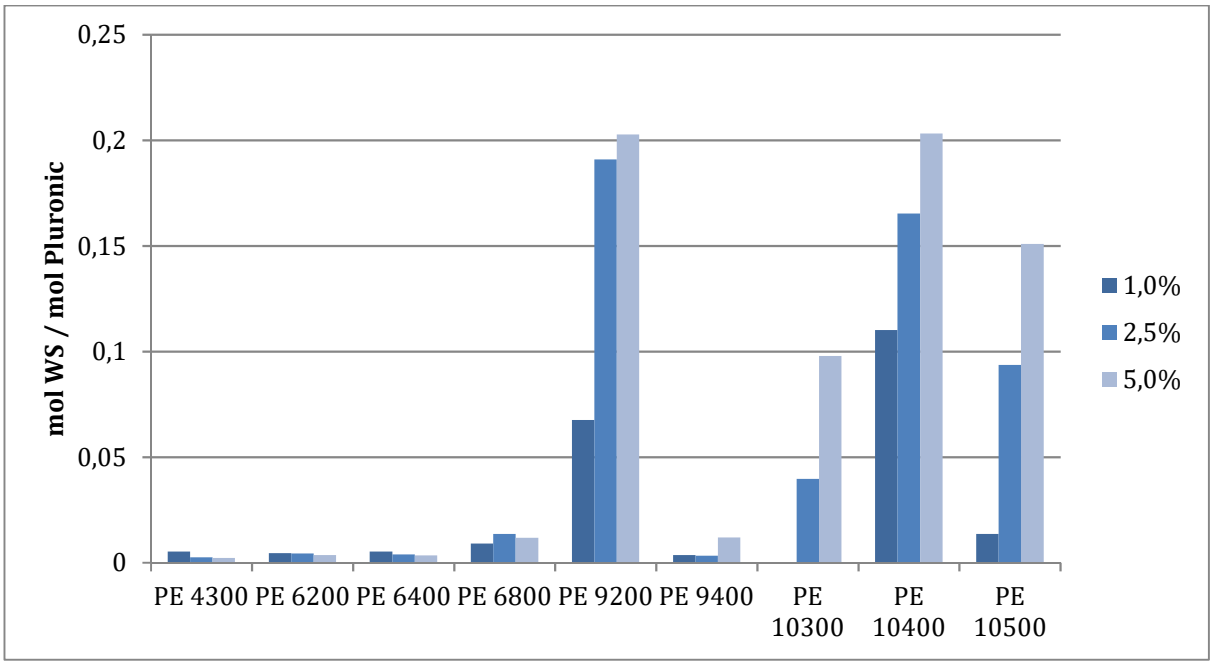
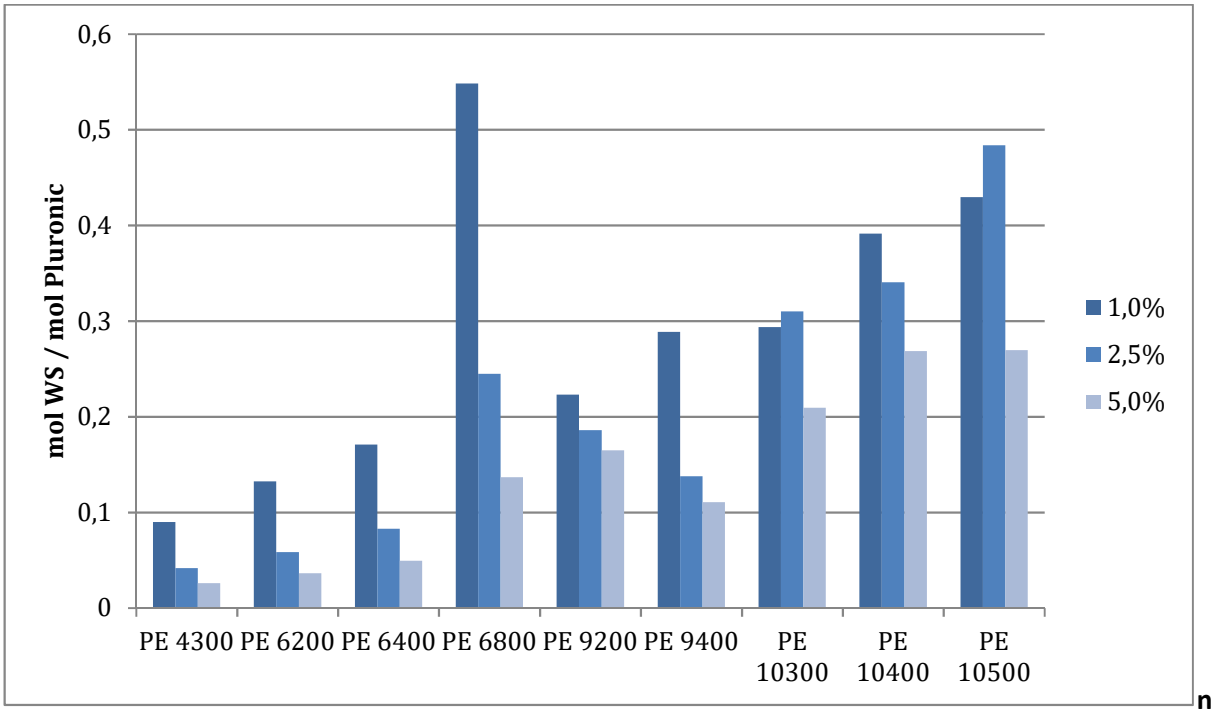


Abbildung 62: Solubilisierung von mol Fluxapyroxad pro mol Pluronic.

Bei Isoproturon kann wie zuvor beobachtet werden, dass die Pluronic-Mizellen keine große Rolle spielen (Abbildung 63). Hier erhält man mit dem Pluronic mit dem höchsten Molekulargewicht PE 6800 auch die höchste Solubilisierung, was darauf hindeutet, dass die bloße Anwesenheit des Polymers eine Solubilisierung bewirkt, die unabhängig von der Konzentration und Beschaffenheit des Polymers ist. Einen weiteren Hinweis darauf gibt die Tatsache, dass mit steigender Pluronic-Konzentration weniger Isoproturon pro

mol solubilisiert wird. Das trifft allerdings nicht für die mizellbildenden Pluronics zu, was erneut für eine Beeinflussung der Isoproturon-Solubilisierung durch Pluronic-Mizellen spricht.



n

Abbildung 63: Solubilisierung von mol Isoproturon pro mol Pluronic.

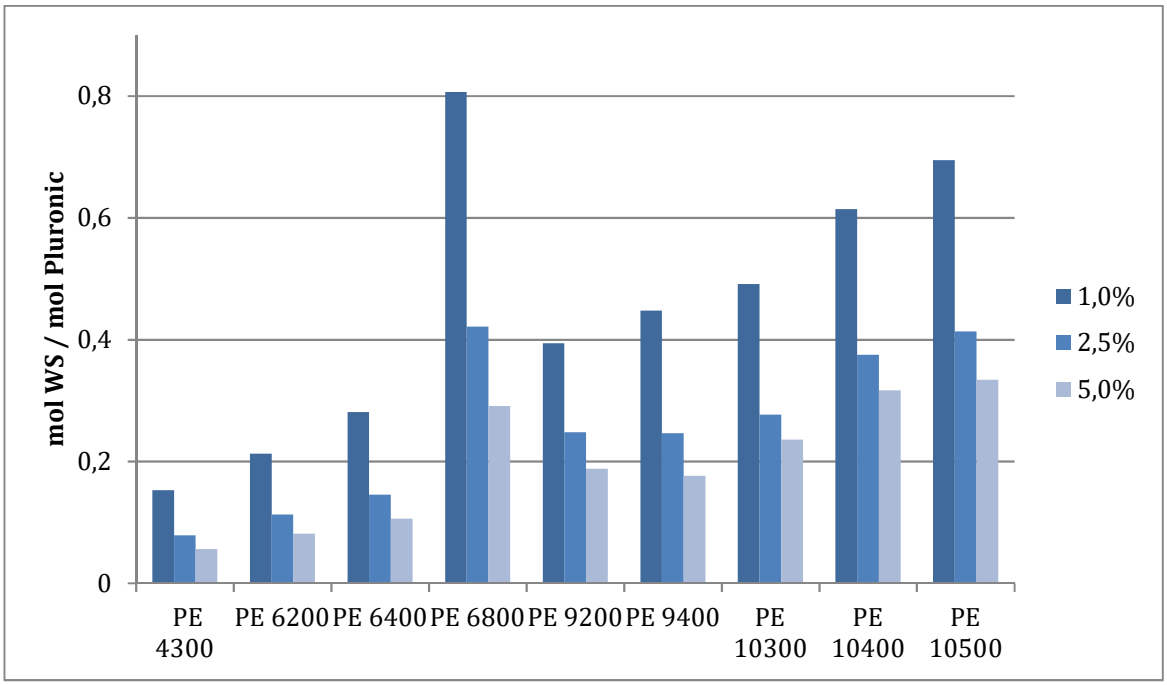


Abbildung 64: Solubilisierung von mol Carbamazepin pro mol Pluronic.

Bei Carbamazepin erhält man ein ähnliches Bild wie bei Isoproturon (Abbildung 64). Auch hier kann man erkennen, dass das Aggregationsverhalten der Pluronics keinen

Einfluss auf die Solubilisierung besitzt. Die bloße Anwesenheit des Polymers bewirkt die Solubilisierung von Carbamazepin und zwar unabhängig von der Konzentration und Struktur der Pluronics.

II.4.2 Solubilisierungsmechanismen von Pluronics

Um die Ergebnisse der Solubilisierungsexperimente näher zu untersuchen, wurden weitere Struktur-Wirkungsbeziehungen aufgeklärt, indem eine umfassende physikochemische Charakterisierung der Pluronic-Wirkstoff-Systeme durchgeführt wurde. Hierzu wurde SANS, PFG-NMR und NOESY-NMR verwendet.

II.4.2.1 Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS)

Für die **Charakterisierung der mizellaren Struktur** der Pluronics wurde Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS) verwendet. Dabei wurden die Messungen auf **Pluronic PE 10400** wegen seiner hohen Solubilisierungskapazität konzentriert. Pluronic PE 9200 wurde trotz noch besserer Solubilisierungseigenschaften nicht berücksichtigt, da es statt definierter sphärischer Kern-Schale-Mizellen große polydisperse Aggregate ausbildet.

Die Streukurven von Pluronic PE10400 in den verwendeten Konzentrationen 1; 2,5 und 5 gew% zeigen einen für sphärische Partikel charakteristischen Verlauf (Abbildung 65), der auch für andere Pluronics in wässriger Lösung gefunden wurde.

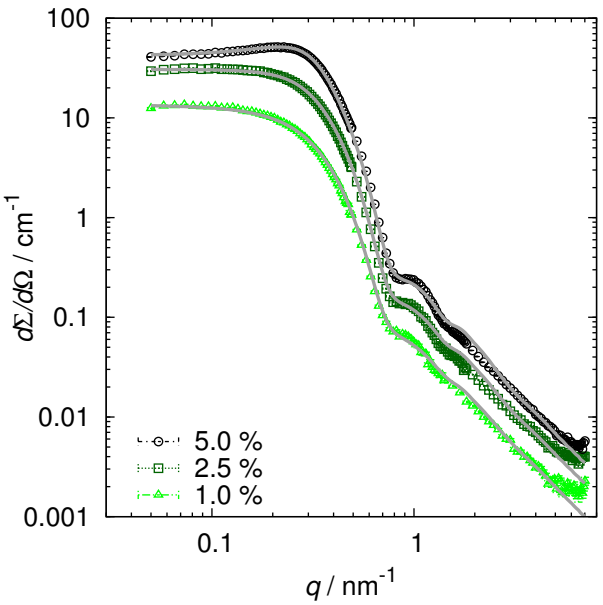


Abbildung 65. Streukurven von Pluronic PE10400-Mizellen bei verschiedenen Konzentrationen.

Bei hohen Streuvektorwerten steigt die Intensität linear mit der Pluronic-Konzentration an. Die Pluronic-Konzentration hat somit keinen Einfluss auf die Mizellstruktur. Bei einem Streuvektor von 0,2-0,3 nm^{-1} bildet sich allerdings zu höheren Konzentrationen hin ein Korrelationspeak aus, der auf die steigende Anzahl an Mizellen und der daraus resultierenden sterischen Wechselwirkungen zwischen ihnen zurückzuführen ist.

In Abbildung 66 werden die Streukurven von puren PE 10400-Mizellen (5 gew%) mit denen von mit Wirkstoff beladenen Mizellen verglichen. Bei Fenofibrat erkennt man deutlich eine Steigerung der Streuintensität für kleine *q*-Werte. Das weist auf eine Vergrößerung der Mizelle durch die Beladung mit Fenofibrat hin. Bei Carbamazepin beobachtet man keine Veränderung der Mizelle, was einen Effekt des Carbamazepins auf die Mizellstruktur ausschließt.

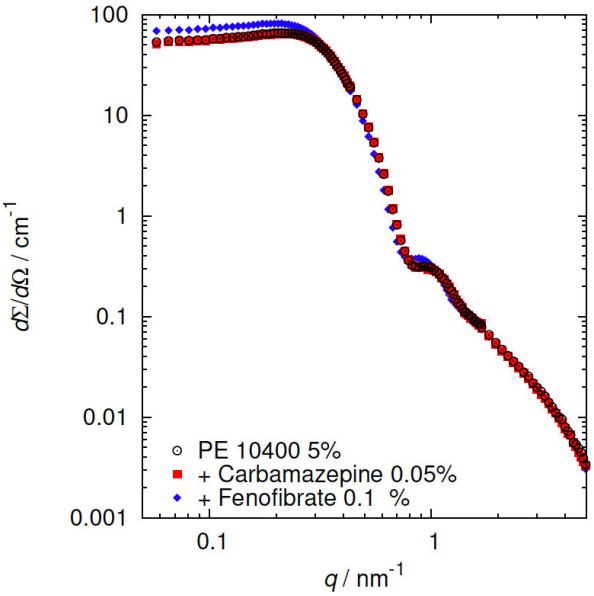


Abbildung 66: Streukurven von reinen Pluronic PE10400-Mizellen und bei Anwesenheit von Wirkstoffen.

Die Ergebnisse aus den SANS-Messungen sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Die pure Pluronic PE 10400 Mizelle besitzt einen Radius von 9,0 nm und eine Aggregationszahl von 101. Bei Beladung mit Fenofibrat steigt der Mizellradius auf 9,4 nm und die Aggregationszahl auf 120. Damit beträgt die Beladung einer Mizelle durchschnittlich 56,4 Fenofibrat-Moleküle. Bei Carbamazepin kommt es zu keiner strukturellen Veränderung der Mizelle.

Tabelle 11: Radius des Mizellkerns und Aggregationszahl von Pluronic PE10400 Mizellen ohne und mit Wirkstoff

Probe	Kernradius / nm	Aggregationszahl
Pluronic® PE10400	9,0	101
+ Fenofibrate	9,4	120
+ Carbamazepin	9,0	98

Fazit: Die SANS-Messungen haben gezeigt, dass Fenofibrat durch eine Einlagerung in den PPO-Kern von Pluronic Mizellen solubilisiert wird und somit den für schwerwasserlösliche Wirkstoffe angenommenen mizellaren Solubilisierungs-mechanismus bestätigt. Die Ergebnisse zum polareren Carbamazepin decken sich ebenfalls mit den vorherigen Erkenntnissen. Jedoch bleibt der Solubilisierungsmechanismus noch weitgehend ungeklärt, da bisher nur festgestellt wurde, dass keine Wechselwirkungen zwischen Mizellen und Carbamazepin nachweisbar sind. Für die Aufklärung der dennoch auftretenden Solubilisierung wurde

Untersuchung von Struktur-Wirkungsbeziehungen folglich nicht nur auf die Mizelle beschränkt, sondern auch auf die gesamte wässrige Pluronic Mizelllösung ausgedehnt.

II.4.6.1.2 Feldgradienten-NMR (PFG-NMR)

Mit der Feldgradienten-NMR-Spektroskopie ist es möglich den Diffusionskoeffizienten einer Substanz zu bestimmen. Daher kann diese Methode verwendet werden, um den Wirkstoff in einer Pluronic-Lösung zu lokalisieren, indem sein Diffusionskoeffizienten mit dem der Pluronic-Mizellen verglichen wird. Besitzen die Diffusionskoeffizienten den gleichen Wert, befindet sich der Wirkstoff innerhalb der Mizelle, besitzt der Wirkstoff einen höherer Diffusionskoeffizient, befindet er sich außerhalb der Mizelle und diffundiert auf Grund seiner geringeren Größe deutlich schneller. Die Messungen wurden wie zuvor auf das System Wirkstoff/Pluronic PE 10400 beschränkt.

Abbildung 67 - Abbildung 70 zeigt die normalisierte NMR-Signalintensität der Wirkstoffe und Pluronic PE10400 als Funktion des Gradient Supression Parameter B. Dabei wurde das NMR-Signal des Wirkstoffs stets bei der chemischen Verschiebung im aromatischen Bereich (δ~8-7 ppm) und das Pluronic-Signal bei der Verschiebung der Methylen- und Methingruppen (δ~4-3 ppm) gemessen, um Überschneidungen zu verhindern. Aus der Steigung des Signalabfalls lassen sich die jeweiligen Diffusionskoeffizienten ermitteln. Dabei wurden die Daten über eine bi-exponentielle Funktion ($I(B) = a_1 e^{-D_1 B} + a_2 e^{-D_2 B}$) gefittet. Daraus erhält man für Pluronic PE10400 zwei unterschiedliche Diffusionskoeffizienten $D_1 = 1{,}2 \cdot 10^{-10}\, m^2/s$ und $D_2 = 2{,}0 \cdot 10^{-11}\, m^2/s$. D_1 repräsentiert die schnellen Komponenten des Pluronics, wozu Unimere, also gelöstes Polymer, gehören. D_2 zeigt den Diffusionskoeffizienten der Pluronic-Mizellen, die somit deutlich langsamer diffundieren. Die Diffusionskoeffizienten sind in Tabelle 12 zusammengefasst.
a_1 und a_2 geben zudem Auskunft über die jeweiligen Anteile an schnellen und langsamen Komponenten. 70 % der Pluronic PE 10400–Moleküle sind zu Mizellen aggregiert.

Tabelle 12: Diffusionskoeffizienten und ihre Anteile für Pluronic-Systeme

	D_1 / m²/s	Anteil D_1 / %	D_2 / m²/s	Anteil D_2 / %
Pluronic PE10400	$1{,}2 \cdot 10^{-10}$	30	$2{,}0 \cdot 10^{-11}$	70
Fenofibrat	-	-	$1{,}5 \cdot 10^{-11}$	100
Fluxapyroxad	-	-	$2{,}3 \cdot 10^{-11}$	100
Isoproturon	$1{,}7 \cdot 10^{-10}$	80	$2{,}0 \cdot 10^{-11}$	20
Carbamazepin	$2{,}1 \cdot 10^{-10}$	100	-	-

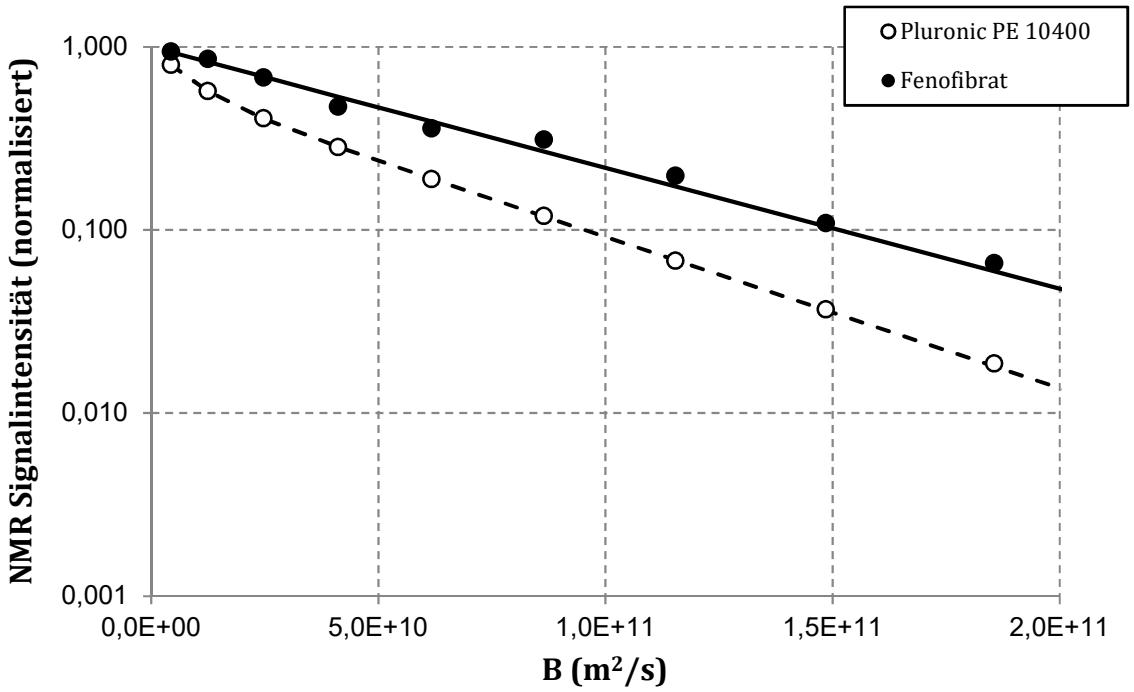


Abbildung 67: Signalabfall für Pluronic PE10400 und Fenofibrat.

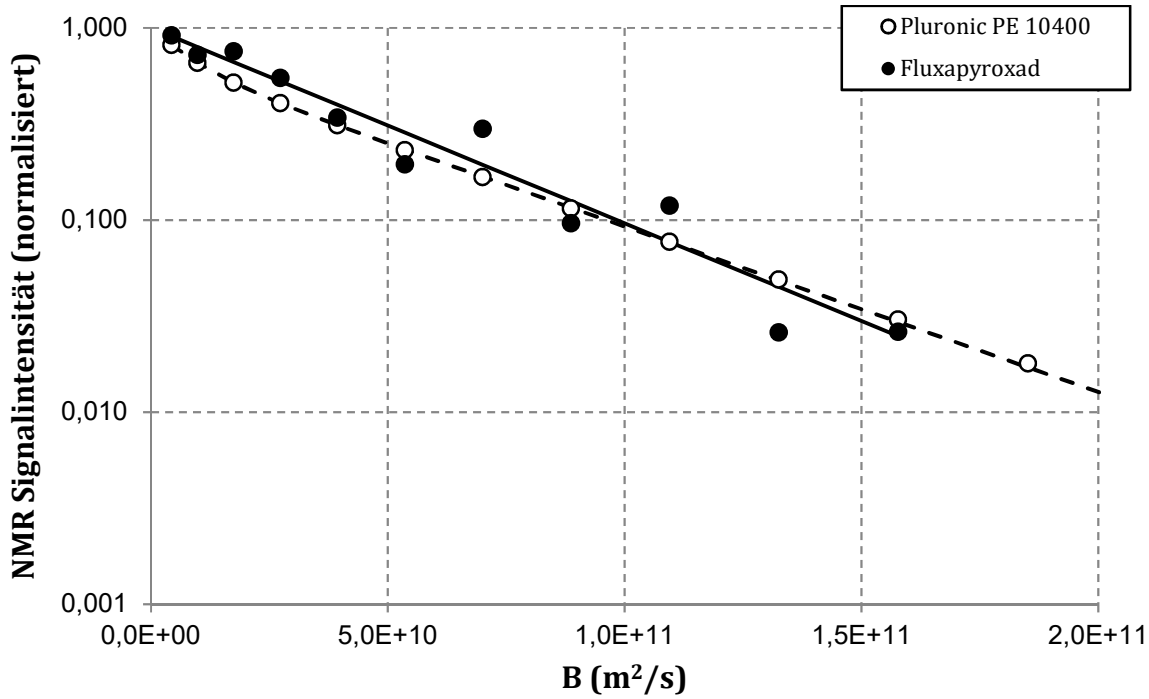


Abbildung 68: Signalabfall für Pluronic PE10400 und Fluxapyroxad.

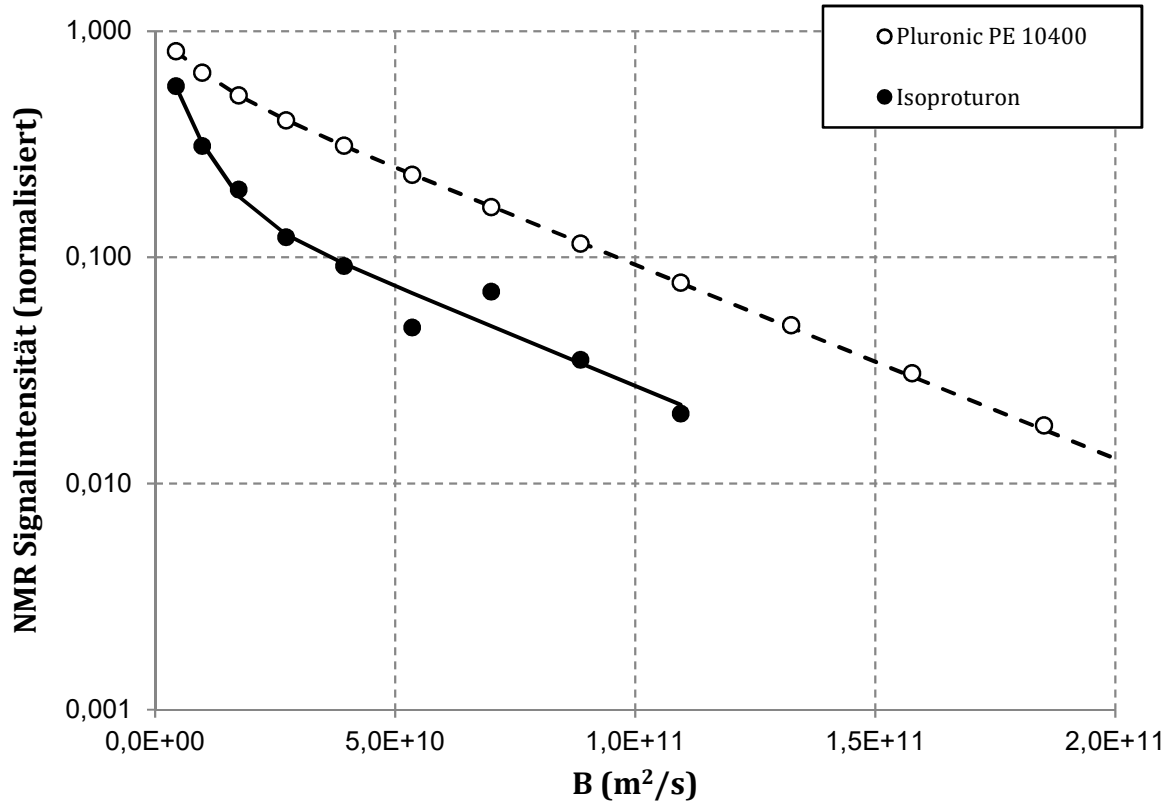


Abbildung 69: Signalabfall für Pluronic PE10400 und Isoproturon.

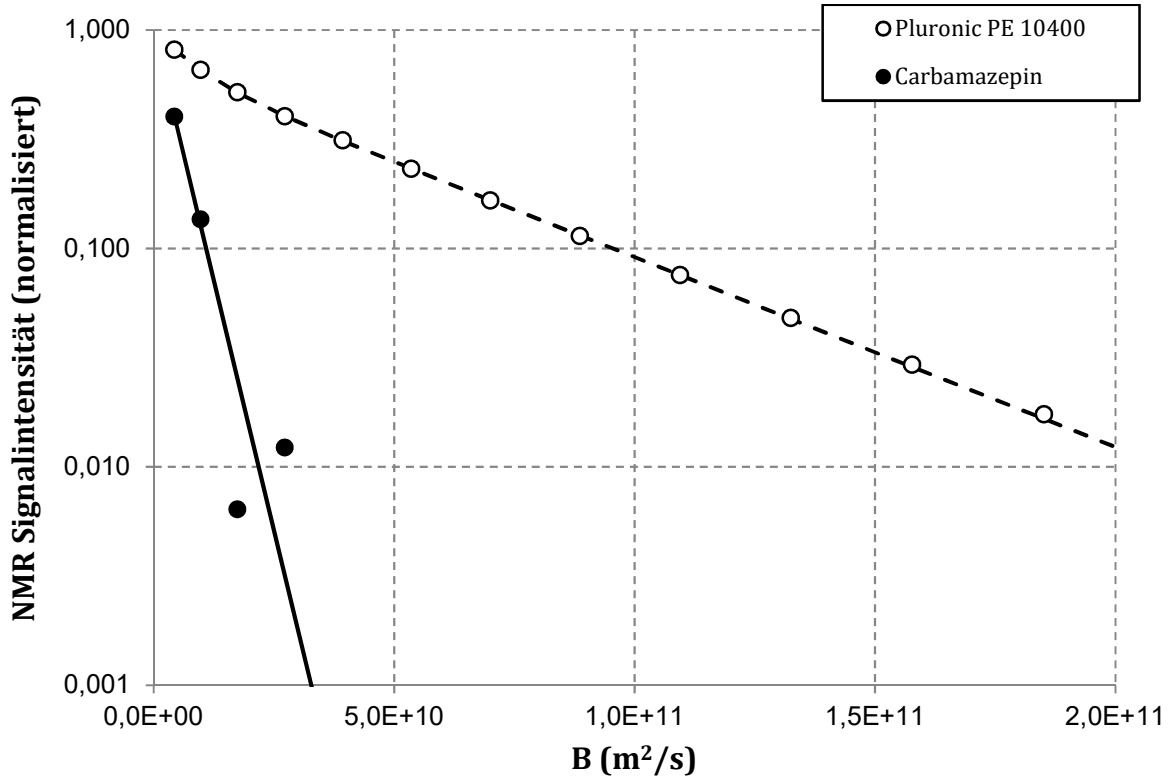


Abbildung 70: Signalabfall für Pluronic PE10400 und Carbamazepin.

Beim Vergleich der Diffusionskoeffizienten erhält man für Fenofibrat und Fluxapyroxad einen Diffusionskoeffizienten von $1{,}5 \cdot 10^{-11} m^2/s$ bzw. $2{,}3 \cdot 10^{-11} m^2/s$. Diese Werte liegen in der Größenordnung des Diffusionskoeffizienten der Mizellen und sprechen somit für eine Lokalisierung dieser Wirkstoffe innerhalb der Pluronic-Mizellen.
Isoproturon weist zwei unterschiedliche Diffusionskoeffizienten auf ($1{,}7 \cdot 10^{-10} m^2/s$ und $2{,}0 \cdot 10^{-11} m^2/s$). Daraus kann geschlossen werden, dass sich der Wirkstoff sowohl innerhalb als auch außerhalb der Mizelle aufhält. Dabei wird lediglich 20% des Wirkstoffs mizellar solubilisiert.
Carbamazepin besitzt einen schnellen Diffusionskoeffizienten von $2{,}1 \cdot 10^{-10}\ m^2/s$ und seine Position kann somit außerhalb der Mizelle ausgemacht werden. Allerdings wurde bei der Auswertung der Solubilisierungswerte im vorigen Kapitel festgestellt, dass auch bei Carbamazepin Pluronic-Mizellen eine wenn auch untergeordnete Rolle spielen. Es existiert somit eine Wechselwirkung zwischen Carbamazepin und Pluronic-Mizellen, bei der es sich z.B. um einen schnellen Austausch vom Wirkstoff zwischen Wasserphase und Mizelle handeln könnte. Der gemessene Diffusionskoeffizient wäre demnach ein Mittelwert aus schnellen und langsamen Komponenten. Dafür müsste der Austausch unterhalb von $\frac{1}{20}$ ms (Zeitfenster der PFG-Messung) liegen. Um diese These zu überprüfen, wurde zusätzlich Carbamazepin in purem D_2O im PFG-NMR vermessen (Abbildung 71). Hier erhält man einen Diffusionskoeffizienten von $5{,}5 \cdot 10^{-10}\ m^2/s$, der deutlich höher liegt als für Carbamazepin in Pluronic PE 10400-Lösung ($2{,}1 \cdot 10^{-10}\ m^2/s$). Dieses Ergebnis spricht für einen Austausch des Carbamazepins zwischen Mizellen und Wasserphase.
Da sich der Diffusionskoeffizient von Carbamazepin in der Größenordnung des Unimers befindet, wäre es jedoch auch denkbar, dass der Wirkstoff zusätzlich zu dem schnellen Austausch auch mit Pluronic-Unimeren wechselwirkt. Daher wurde der Diffusionskoeffizient von Carbamazepin in 5%iger Pluronic PE4300-Lösung bestimmt (Abbildung 72). PE 4300 bildet keine Mizellen aus, was durch einen ähnlichen Diffusionskoeffizienten wie PE 10400-Unimere ($1{,}4 \cdot 10^{-10} m^2/s$) bestätigt wird. Für Carbamazepin wird hier ein Diffusionskoeffizient von $2{,}9 \cdot 10^{-10} m^2/s$ erhalten, der nah am Wert in PE 10400-Lösung liegt.
Neben der Existenz eines Austauschs von Carbamazepin zwischen PE 10400-Mizellen und der Wasserphase kann somit angenommen werden, dass zusätzlich eine Anbindung des Wirkstoffs an Pluronic-Unimere stattfindet.
Ein schneller Austausch bzw. eine Anbindung an Pluronic-Unimere kann somit ebenfalls für schnell diffundierendes Isoproturon angenommen werden.

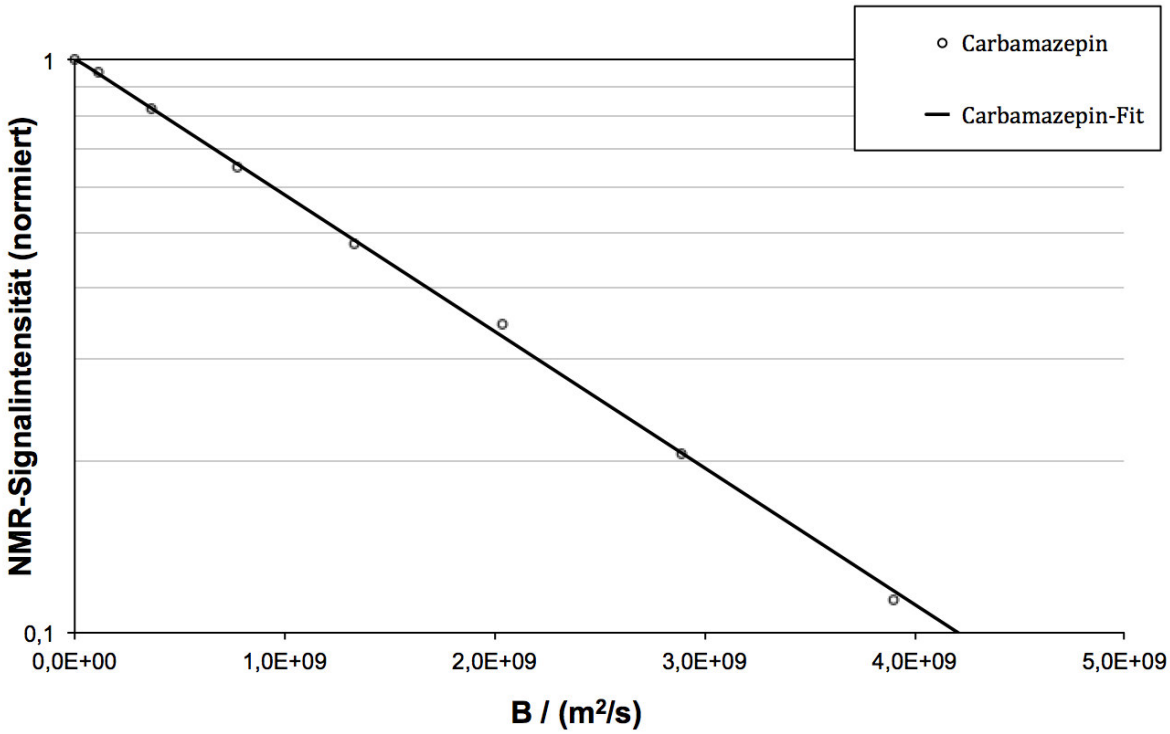


Abbildung 71: Signalabfall für Carbamazepin in D2O.

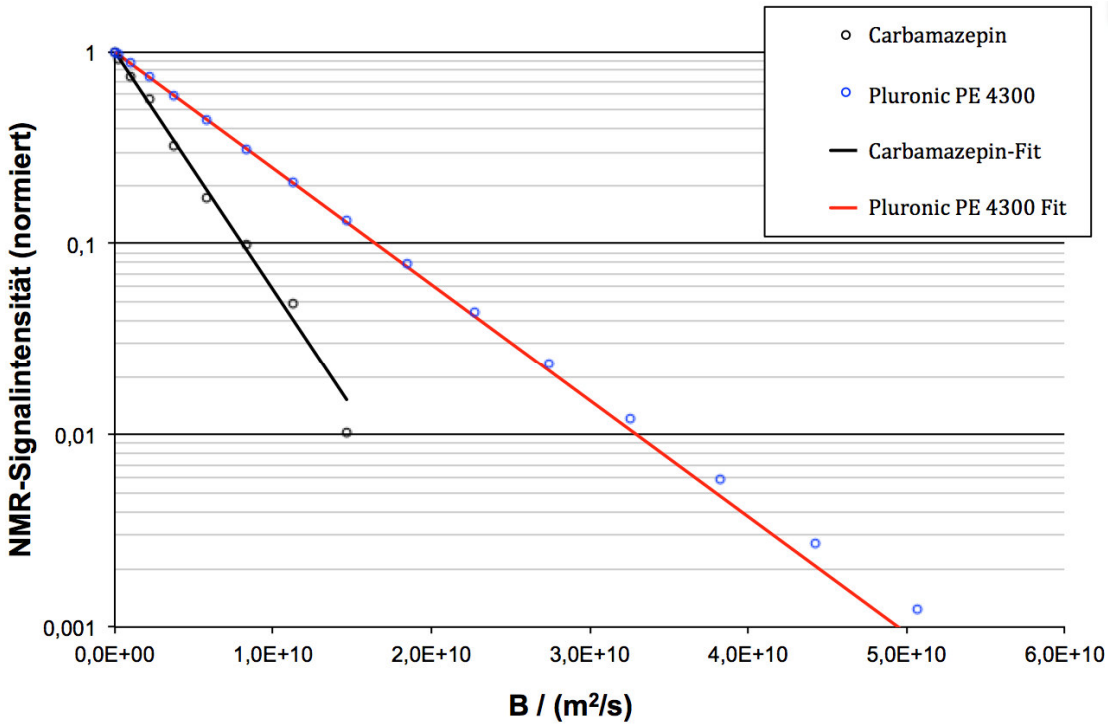


Abbildung 72: Siganalabfall für Pluronic PE4300 und Carbamazepin.

Fazit: Durch PFG-NMR-Spektroskopie können anhand der Diffusionskoeffizienten die Existenz zweier unterschiedlicher Solubilisierungsmechanismen eindeutig bewiesen werden. Die Lokalisierung der Wirkstoffe zeigt bei Fenofibrat und Fluxapyroxad ausschließlich mizellare Solubilisierung; Carbamazepin befindet sich im Austausch

zwischen Wasserphase und Mizelle. Bei der Solubilisierung von Isoproturon findet eine Kombination beider Mechanismen statt.
Allerdings kann durch PFG-NMR nicht die exakte Position innerhalb der Mizelle ermittelt werden. Für die Wirkstoff-Lokalisierung innerhalb der Pluronic-Mizellen wurde NOESY-NMR-Spektroskopie angewendet, wie im nächsten Kapitel diskutiert wird.

II.4.2.3 Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (NOESY)

Für eine exaktere Wirkstofflokalisierung innerhalb der Mizellen wurde NOESY-NMR-Spektroskopie eingesetzt, um **räumliche Kopplungen von Wirkstoff-^{1}H-Kernen mit den unterschiedlichen ^{1}H-Kernen der Pluronics** nachzuweisen. Hierdurch können den vier Wirkstoffen eine Lokalisierung entweder im Mizellinnern oder in der Mizellschale zugeordnet werden. Es wurden alle Wirkstoff / Pluronic PE 10400 Systeme untersucht.

Abbildung 73 - Abbildung 76 zeigt die NOESY-Spektren einer wässrigen 5%igen Pluronic PE 10400 Lösung mit solubilisiertem Wirkstoff. Die chemische Verschiebung der Kerne der Methylengruppe des PEO liegt bei δ~3,82 ppm. Die Kerne der Methylgruppe des PPO liegen bei δ~1,25 ppm, die der Methylengruppe bei δ~3,30 ppm und die der Methingruppe bei δ~3,60 ppm. Eine räumliche Kopplung mit Wirkstoff kann an den Kreuzkopplungen auf der Spektrenebene nachgewiesen werden.
Bei Fenofibrat finden ausschließlich Kopplungen mit PPO statt, woraus folgt, dass der Wirkstoff innerhalb des Mizellkerns lokalisiert ist. Das gleiche Ergebnis zeigt auch Fluxapyroxad, das somit ebenfalls nur im Mizellkern solubilisiert wird. Die im letzten Kapitel aus den PFG-Messungen ermittelte mizellare Lokalisierung von Fenofibrat und Fluxapyroxad kann somit bestätigt und weiter präzisiert werden.
Das NOESY-Spektrum von Isoproturon / PE 10400 weist ebenfalls nur Kopplungen mit PPO, nicht mit PEO auf (Abbildung 75). Im Vergleich dazu, deuten die Ergebnissen aus den PFG-NMR-Messungen (siehe Abbildung 69) darauf hin, dass sich Isoproturon sowohl innerhalb als auch außerhab der Mizellen befindet. Die ausbleibenden Kopplungen zwischen Isoproturon-Kernen und PEO-Kernen im NOESY-Experiment könnte allerdings durchaus auf die räumliche geringe Wirkstoff-konzentration zurückzuführen sein, wie unten gezeigt wird.
Carbamazepin befindet sich als einziger Wirkstoff in räumlicher Nähe zu PPO und PEO. Da im vorherigen PFG-NMR-Experiment (Abbildung 70) gezeigt wurde, dass sich Carbamazepin im Austausch zwischen Mizellen und Wasserphase befindet, sind die Kopplungen des NOESY-Experiments sowohl auf Wechselwirkungen mit Mizellen als auch mit Pluronic-Unimeren in der Wasserphase zurückzuführen.

Da diese Wechselwirkungen mit Isoproturon nicht beobachtet werden, soll nun ein **Vergleich zwischen Carbamazepin und Isoproturon** angestellt werden:

Aus den PFG-Messungen im letzten Kapitel erhält man eine Verteilung des Isoproturons von 20 % innerhalb und 80 % außerhalb der Mizelle (Tabelle 12). Bei einer Isoproturon-Solubilisierung von 508 ppm entspricht das somit $1{,}19 \cdot 10^{24}$ Isoproturon-Moleküle / kg, die sich außerhalb der Mizellen befinden. Bei Carbamazepin befinden sich $1{,}75 \cdot 10^{24}$ Moleküle, und somit 47 % mehr als Isoproturon-Moleküle, außerhalb der Mizellen. Das könnte der Grund dafür sein, dass man im Gegensatz zu Isoproturon sichtbare Kopplungen zwischen Carbamazepin und Pluronic-Unimeren sieht.

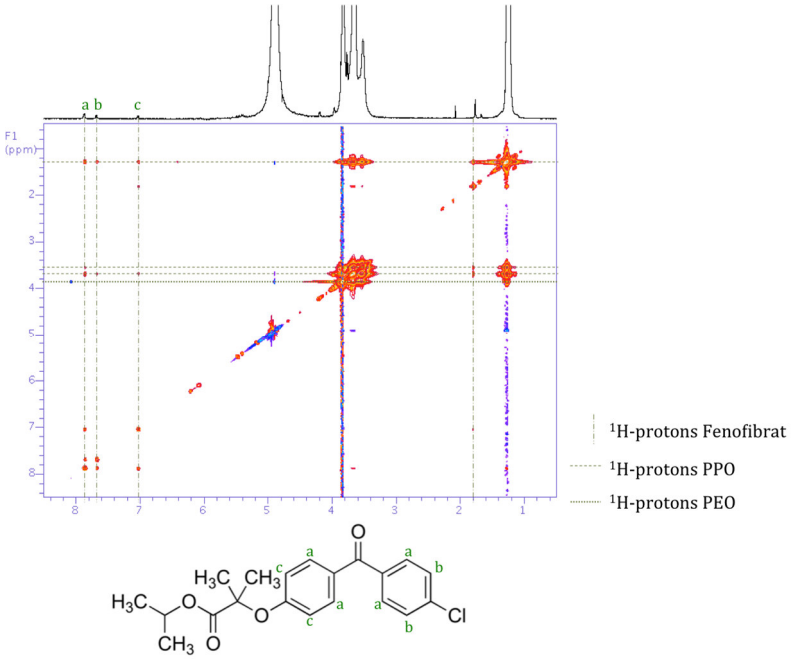


Abbildung 73: NOESY Spektrum Pluronic PE10400/Fenofibrat.

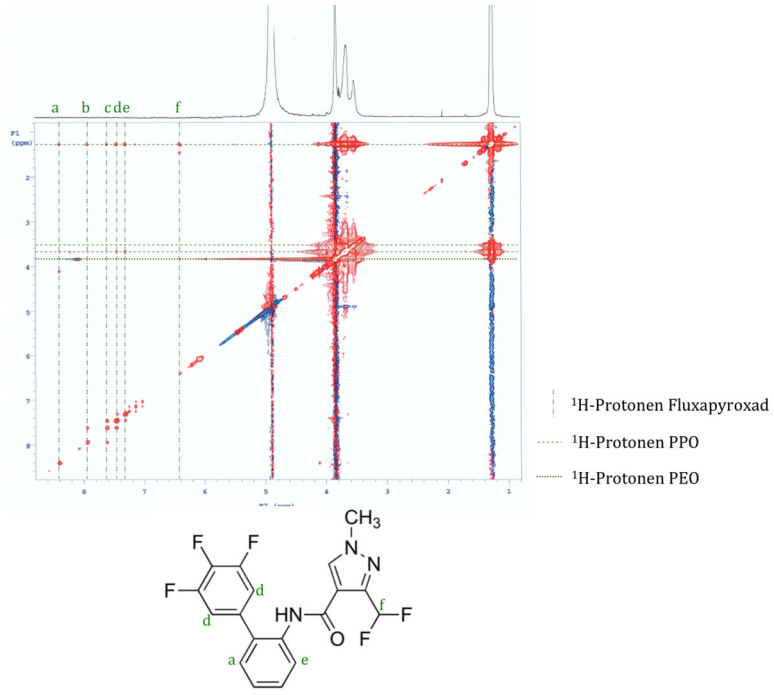


Abbildung 74: NOESY Spektrum Pluronic PE10400/Fluxapyroxad.

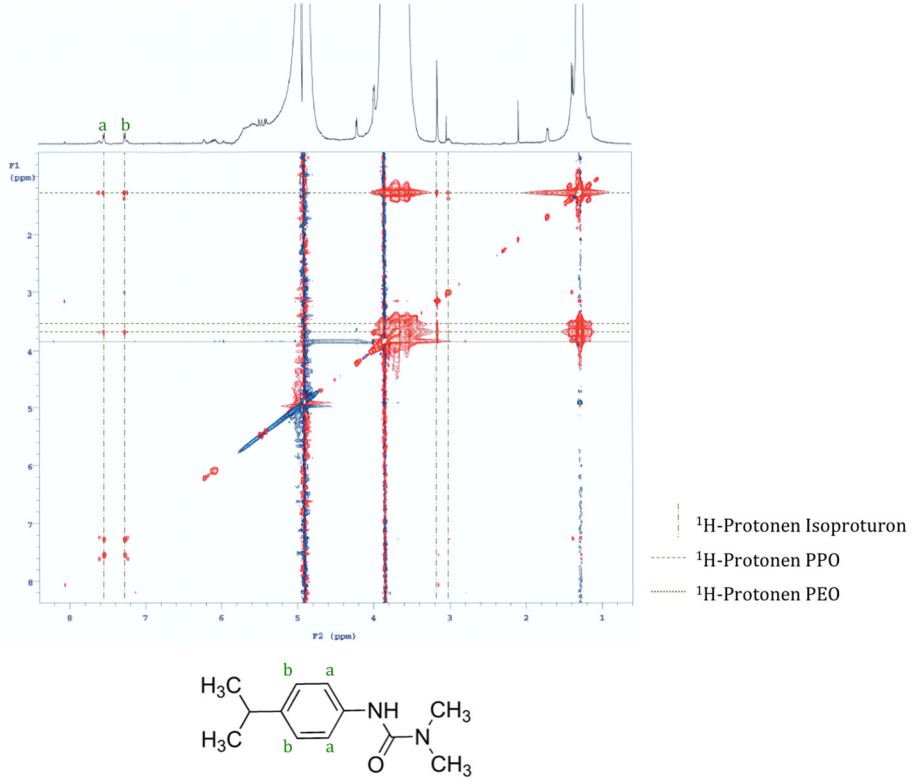


Abbildung 75: NOESY Spektrum Pluronic PE10400/Isoproturon.

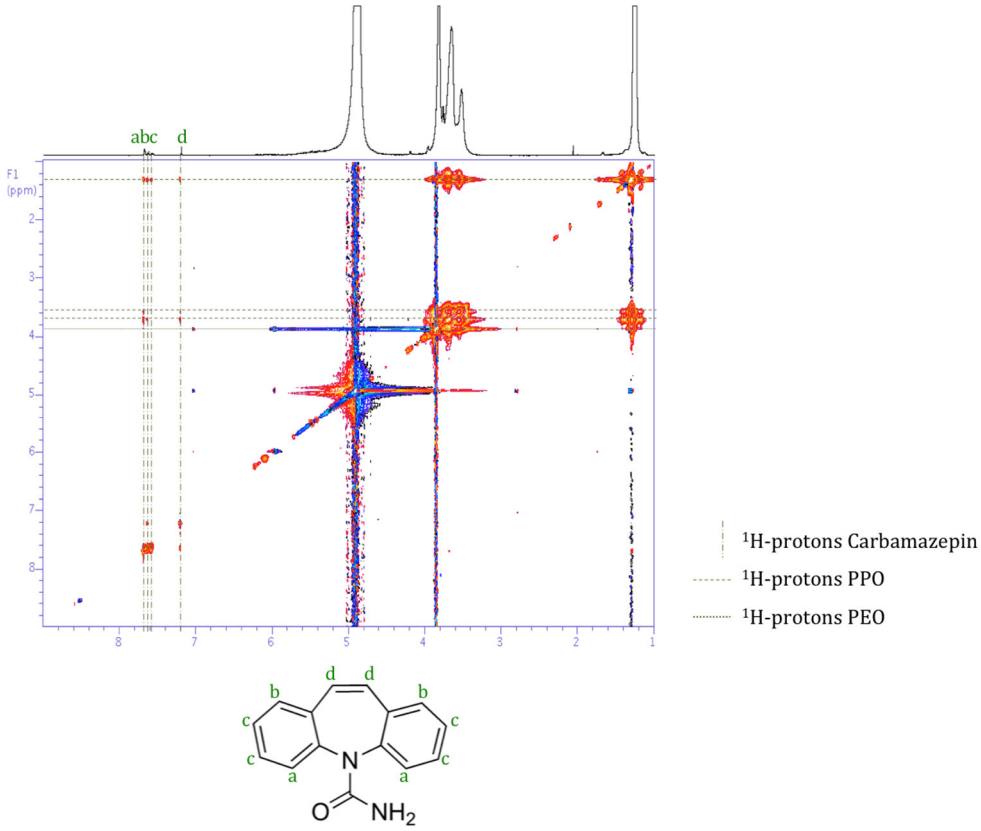
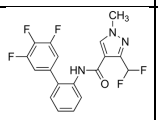
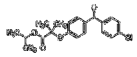
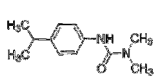
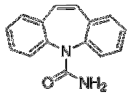
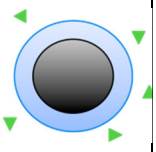


Abbildung 76: NOESY Spektrum Pluronic PE10400/Carbamazepin.

II.5 Zusammenfassung

Durch das Screening einer Bandbreite verschiedener Solubilisatoren mit der Hochdurchsatzanlage SoluHTS hat sich bei der Anwendung auf die Wirkstoffe Fluxapyroxad, Fenofibrat, Isoproturon und Carbamazepin die Solubilisatorklasse der Pluronics als besonders interessant herausgestellt. Wirkstoffübergreifend zeigten Pluronics strukturabhängige Solubilisierungskapazitäten, sodass eine Analyse der Struktur-Wirkungsbeziehungen durchgeführt werden konnte. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der physikochemischen Charakterisierung zusammengefasst.

Tabelle 13: Zusammenfassungen der Untersuchungen an Pluronic-Systemen

		Pure Mizelle	Fluxapyroxad	Fenofibrat	Isoproturon	Carbamazepin
Chemische Struktur						
Wasserlöslichkeit		-	5ppm	10ppm	75ppm	150ppm
Screening	Solubilisierung	-	200 x	200 x	7 x	7 x
SANS	Mizellform	Sphärisch Kern/Schale	Sphärisch Kern/Schale	Sphärisch Kern/Schale	Sphärisch Kern/Schale	Sphärisch Kern/Schale
	Mizellgröße	9nm	-	9,4nm	-	9nm
PFG-NMR	Diffusions-koeffizient	2,0 e^{-11} m^2/s	1,5 e^{-11} m^2/s	2,3 e^{-11} m^2/s	2,0 e^{-11} m^2/s (20%) 1,7 e^{-10} m^2/s (80%)	2,1 e^{-10} m^2/s
NOESY	Räumliche Nähe	-	zu PPO	zu PPO	zu PPO	zu PPO und PEO
Ergebnis						

Die sehr schwerwasserlöslichen Wirkstoffe Fenofibrat und Fluxapyroxad werden spezifisch nur durch mizellbildende Pluronics solubilisiert. Bei Isoproturon ist eine struktur-spezifische Abhängigkeit weniger ausgeprägt, während bei Carbamazepin kaum noch ein Unterschied zwischen den einzelnen Pluronics auszumachen ist. Jedoch werden auch hier die besten Ergebnisse mit mizellbildenden Pluronics erreicht.

Für die umfassende Strukturaufklärung der Pluronic-Systeme wurden eine Kombination aus SANS, PFG-NMR und NOESY verwendet. Damit war es möglich die Existenz zweier unterschiedlicher Solubilisierungsmechanismen anhand der Wirkstofflokalisierung nachzuweisen: Der erste Mechanismus ist die mizellare Solubilisierung des Wirkstoffs

im PPO-Kern und wird bei den sehr schwerwasserlöslichen Wirkstoffen Fenofibrat und Fluxapyroxad beobachtet. Die spezifische Solubilisierung dieser Wirkstoffe durch ausschließlich mizellbildende Mizellen kann somit dadurch erklärt werden.
Die Solubilisierung vom besser wasserlöslichen Carbamazepin folgt wiederum einem zweiten Mechanismus. Hier weisen die Messungen darauf hin, dass der Wirkstoff sich nicht innerhalb von Mizellen, sondern in der Wasserphase befindet. Bei einer vollständigen Lokalisierung des Wirkstoffs innerhalb der Wasserphase würde es sich hier nicht mehr um Solubilisierung handeln, sondern um eine Erhöhung der Wirkstoff-Löslichkeit durch Veränderung der Lösungsmitteleigenschaften durch Pluronic-Unimere. Allerdings zeigen die leicht höheren Solubilisierungsergebnisse mit mizellbildenden Pluronics durchaus existierende Wechselwirkungen zwischen Carbamazepin und Mizellen auf, die durch die verwendeten Analysemethoden weder eindeutig bewiesen noch widerlegt werden können. Daher wird hier angenommen, dass sich der Wirkstoff in einem schnellen Austausch zwischen Wasserphase und Mizellen befindet und zusätzlich an Pluronic-Unimere angebunden ist, womit der Begriff der Solubilisierung weiterhin verwendet werden kann. Das gilt nicht für nicht-mizellbildenden Pluronics: Hier spricht man von einer Erhöhung der Wirkstoff-löslichkeit durch Veränderung der Lösungsmitteleigenschaften.
Isoproturon wurde durch die Strukturaufklärung sowohl im Mizellkern, als auch in der Wasserphase nachgewiesen, was für ein gleichzeitiges Auftreten beider Mechanismen spricht. Allerdings kann hier auch angenommen werden, dass es sich mehr um eine Verschmelzung der Mechanismen in Form eines langsamen Wirkstoffaustauschs zwischen Mizelle und Wasserphase handelt.

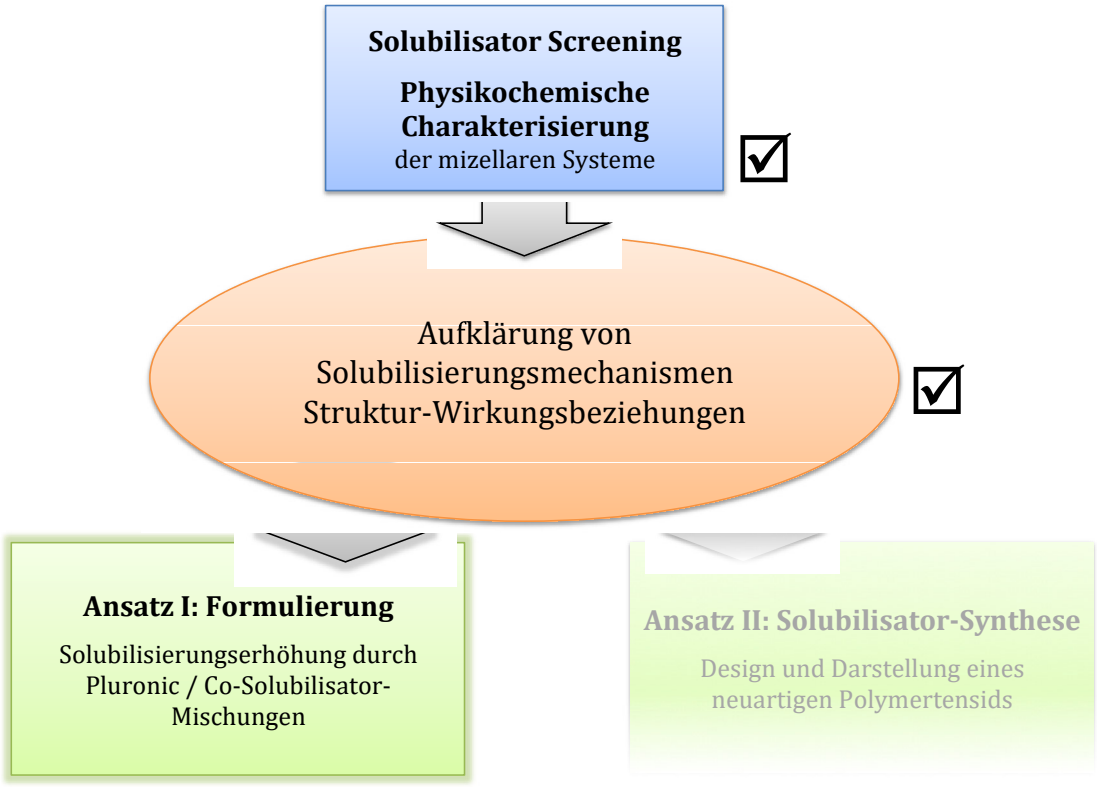
Es scheint, als ob durch die jeweilige Polarität der Wirkstoffe bestimmt wird, welcher Solubilisierungsmechanismus auftritt, wobei diese nicht scharf abgegrenzt sind, sondern ineinander übergehen. Demnach liegen besonders schwerlösliche Wirkstoffe ausschließlich mizellar solubilisiert vor; bei steigender Wasserlöslichkeit bewegt sich die Wirkstoffposition teilweise oder sogar vollständig in die Wasserphase, was zudem von den veränderten Lösungsmitteleigenschaften begünstigt wird. Eine weitere Interaktion des Wirkstoffs mit den Mizellen bleibt dabei in Form eines schnellen Austauschs bestehen, was zu einer zusätzlichen, aber nicht signifikanten, Erhöhung der Solubilisierung führt.
Damit lässt sich somit auch die mit steigender Wasserlöslichkeit abnehmende Spezifizität der Solubilisierung der Wirkstoffe durch Pluronics erklären.
Außerdem ist der erste Mechanismus deutlich effektiver als der zweite, womit sehr schwerwasserlösliche Wirkstoffe mit mizellbildenden Pluronics deutlich besser solubilisiert werden.

Auf Basis dieser Erkenntnisse können zukünftig Solubilisator-Systeme systematisch verbessert werden, indem Wechselwirkungen erhöht oder Strukturen auf geeignete Weise modifiziert werden können. In den folgenden Kapiteln III, IV und V wird anhand zwei verschiedener Ansätze gezeigt, dass eine Berücksichtigung der aufgeklärten Struktur-Wirkungsbeziehungen in der Tat zu einer zielgerichteten Verbesserung der Solubilisierungskapazität führen kann.

III. HOMOPOLYMERE CO-SOLUBILISATOREN

III.1 Einleitung

Durch die Bestimmung der Solubilisierungskapazitäten, und der Strukturanalyse durch SANS, PFG-NMR-Spektroskopie und NOESY-NMR-Spektroskopie konnten zwei verschiedene Solubilisierungsmechanismen von Pluronics umfassend aufgeklärt werden, welche von der Struktur bzw. der Polarität der Wirkstoffe abhängen. Unter anderem wurde festgestellt, dass lange PPO-Ketten eine besonders hohe Solubilisierungskapazität mit sich bringen.



Allerdings reicht die Solubilisierungskapazität eines einzelnen Solubilisators für viele Anwendungen nicht aus. Um die Solubilisierungskapazität weiter zu erhöhen, werden u.a. Co-Solubilisatoren hinzugezogen, deren Einsatz bereits umfangreich untersucht wurde. So werden für Pharma-Anwendungen sogenannte SMEDDS (self-

microemulsifying drug-delivery-systems) eingesetzt. Es werden also Mikroemulsionen als thermodynamisch stabile Wirkstofftransportsysteme eingesetzt, die aus einem Tensid und einem oder mehreren Ölen als Co-Solubilisator gebildet werden [111-114].

Auch Pluronic-Mischungen wurden bereits strukturell untersucht. So besitzen z.B. Mischmizellen aus Pluronic P85 ($EO_{25}PO_{40}EO_{25}$) und P123 ($EO_{20}PO_{70}EO_{20}$) einen vergrößerten hydrodynamischen Radius und eine höhere Aggregationszahl als P85- oder P123-Mizellen. Das Phasendiagramm zeigt zudem einen größeren Bereich für die kubische Anordnung der Mischmizellen auf [115]. Durch die Mischung von Pluronics können auch Vorteile bei der Solubilisierung erreicht werden. So können hydrophobe und dadurch in der Wasserphase instabile Pluronics für Solubilisierung eingesetzt werden, indem man sie mit hydrophilen Pluronics mischt [116, 117]. Bei einem entsprechenden Mischverhältnis werden stabile Dispersionen gebildet, die eine erhöhte Solubilisierungskapazität gegenüber dem hydrophilen Pluronic alleine aufweisen.

Struktur-Wirkungsbeziehung solcher Systeme sind allerdings kaum erforscht, so dass eine gezielte Auswahl von Co-Solubilisatoren, etwa in industriellen Anwendungen nur durch “Trial and Error” möglich ist. Auf Basis der in Kapitel II aufgeklärten Solubilisierungsmechanismen werden im Folgenden nun Pluronic-Homopolymer-Mischungen eingesetzt und untersucht. Ziel ist eine Maximierung der Solubilisierungskapazität durch systematisch eingesetzte Co-Solubilisatoren.

III.1.1 Das Konzept

PEO und PPO als Co-Solubilisatoren

Im letzten Kapitel wurde gezeigt, dass Fenofibrat und Fluxapyroxad bei der Solubilisierung durch Pluronics eine bessere Wechselwirkung mit PO als mit EO besitzen, da sie ausschließlich im PPO-Kern der Pluronic-Mizellen solubilisiert werden. Daher wurde anhand von Fenofibrat und Fluxapyroxad als Modell-Wirkstoffe für mizellare Pluronic-Solubilisierung untersucht, welchen Einfluss Homopolymere als Co-Solubilisatoren auf das System haben.
Eine Wahl der Homopolymere entsprechend der Pluronic-Blöcke (PEO bzw. PPO) als Co-Solubilisator ist naheliegend: Da Wirkstoffe wie Fenofibrat oder Fluxapyroxad im Solubilisierungsmechanismus mit Pluronics vornehmlich mit PPO wechselwirken, ist es eine interessante Fragestellung, ob die Zugabe von reinem Polypropylenoxid zu einem Pluronic-System eine positive Auswirkung auf die Solubilisierungskapazität haben könnte. Auf der anderen Seite ist es ebenfalls aufschlussreich, einen eventuellen Einfluss von reinem Polyethylenoxid auf das System zu beobachten. Es wurden auch hydrophobere Polytetrahydrofurane als Co-Solubilisatoren getestet. Die Co-Solubilisator-Systeme wurden vor allem daraufhin untersucht, ob die bisher

erarbeiteten Struktur-Wirkungsbeziehungen auch auf Pluronic-Homopolymer-Mischungen übertragbar sind und damit wiederum gezielt verbessert werden können.

III.2 Experimentalteil

Solubilisierung von Pluronic / Homopolymer Mischungen

200mg Wirkstoff wurden in ein 40 ml-Schraubdeckelglas einwogen und mit 10 g wässriger PE 10400/Homopolymer-Mischung versetzt. Dabei wurden pro Wirkstoff je drei PE 10400/PPO-Mischungen, zwei PE 10400/PEO-Mischungen und drei PE 10400/PTHF-Mischungen verwendet. Bezogen auf die gesamte Mischung wurde die PE 10400-Konzentration stets konstant bei 5 gew% gehalten; PPO wurde mit 1; 2,5 und 5 gew%, PEO mit 5 und 20 gew% und PTHF mit 0,5; 1 und 2 gew% eingesetzt. Nach Hinzufügen eines Magnetrührfischs wurde die Probe bei 800 U/min für 24 h gerührt. Anschließend wurde der nicht solubilisierte Wirkstoff über Spritzenfilter (PVDF; 0,45 µm; Millipore®) abgetrennt. Die Lösungen wurden darauf zur Quantifizierung des Wirkstoffs im UV-Vis-Handspektrometer vermessen.

III.3 Ergebnisse und Diskussion

III.3.1 PEO und PPO als Co-Solubilisatoren

Es wurden die Solubilisierungskapazitäten von Mischungen aus Puronic und reinem PEO bzw. PPO als Co-Solubilisatoren bei Raumtemperatur untersucht. Für die Solubilisierungsexperimente wurde Pluronic PE 10400 (5 gew%) verwendet, welches zunächst mit unterschiedlichen Mengen an PPO 900 (M_w=900 g/mol) oder PEO 600 (M_w=600 g/mol) gemischt wurde. Die dadurch erzielten Solubilisierungserhöhungen der Wirkstoffe Fenofibrat, Fluxapyroxad, Isoproturon und Carbamazepin sind in Abbildung 77 - Abbildung 80 dargestellt. Dabei muss erwähnt werden, dass PPO 900 bei Raumtemperatur alleine nicht wasserlöslich ist und erst in der Mischung mit Pluronic in Lösung geht.

Bei der Solubilisierung von Fenofibrat gewinnt man durch Zugabe von 5 gew% PPO eine 1,54-fache Steigerung der Solubilisierungskapazität im Gegensatz zur Solubilisierung durch die reine Pluronic-Lösung (Abbildung 77). Dieser Effekt fällt bei Pluronic/PEO Mischungen deutlich geringer aus (1,05-fach bei 5 gew% PEO).

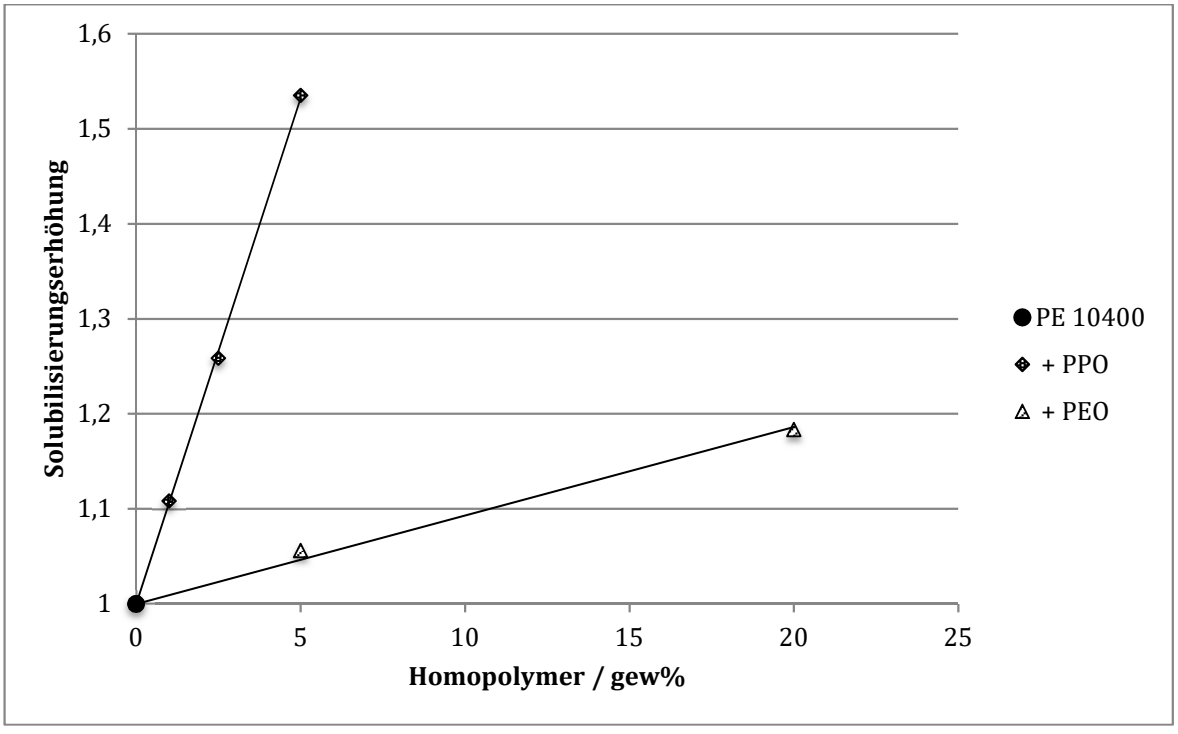


Abbildung 77: Solubilisierungserhöhung von Fenofibrat durch PPO bzw. PEO.

Die Solubilisierung von Fluxapyroxad verhält sich beim Einsatz der Mischungen ähnlich. Auch hier wird durch die Zugabe von 5 gew% PPO eine deutlich bessere Solubilisierungserhöhung (1,48-fache Steigerung) erreicht; durch Zugabe von 5 gew%

PEO wird die Solubilisierungskapazität zwar ebenfalls erhöht, jedoch nur um ein 1,07-faches (Abbildung 78).

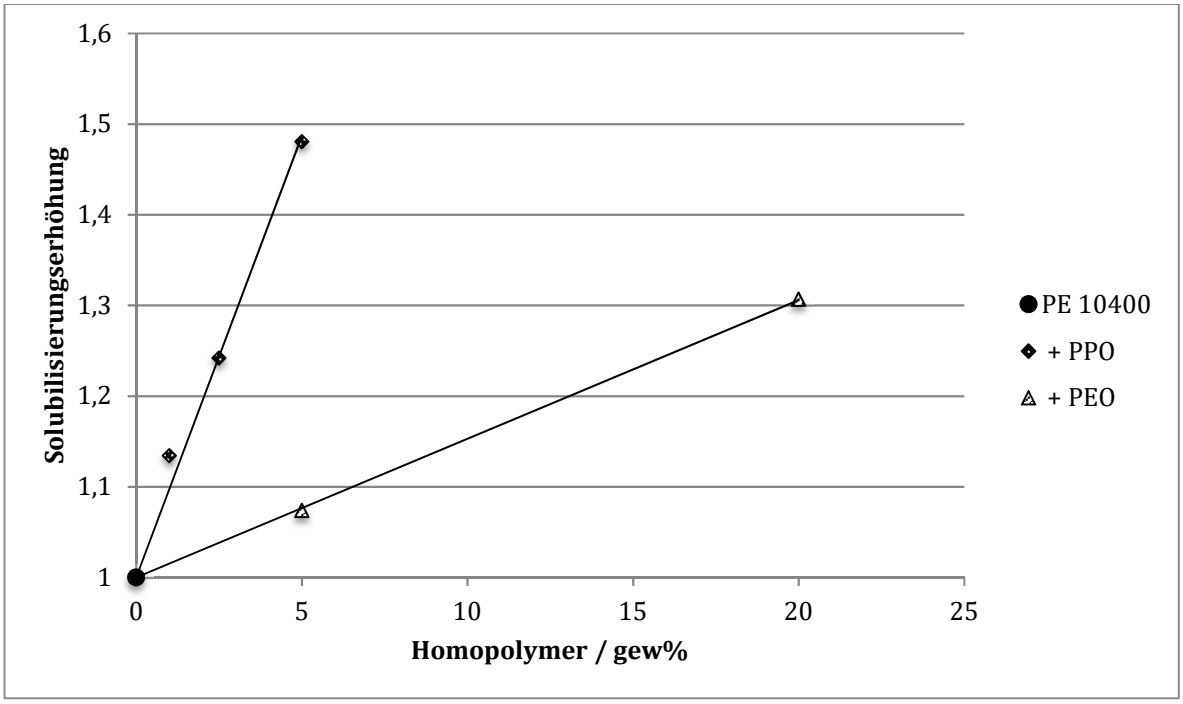


Abbildung 78: Solubilisierungserhöhung von Fluxapyroxad durch PPO bzw. PEO.

Die Solubilisierung von Isoproturon konnte durch die Zugabe von Homopolymer ebenfalls verbessert werden (Abbildung 79). Durch Zugabe von 5 gew% PPO erreichten wir eine 1,32-fachen Steigerung der Solubilisierungskapazität. Während jedoch die Steigerung durch Zugabe von PEO bei Fenofibrat und Fluxapyroxad vergleichsweise gering ausfiel, erreicht man bei Isoproturon durch die Zugabe von 5 gew% PEO einen größeren Effekt von einer 1,11-fachen Steigerung der Solubilisierungskapazität.

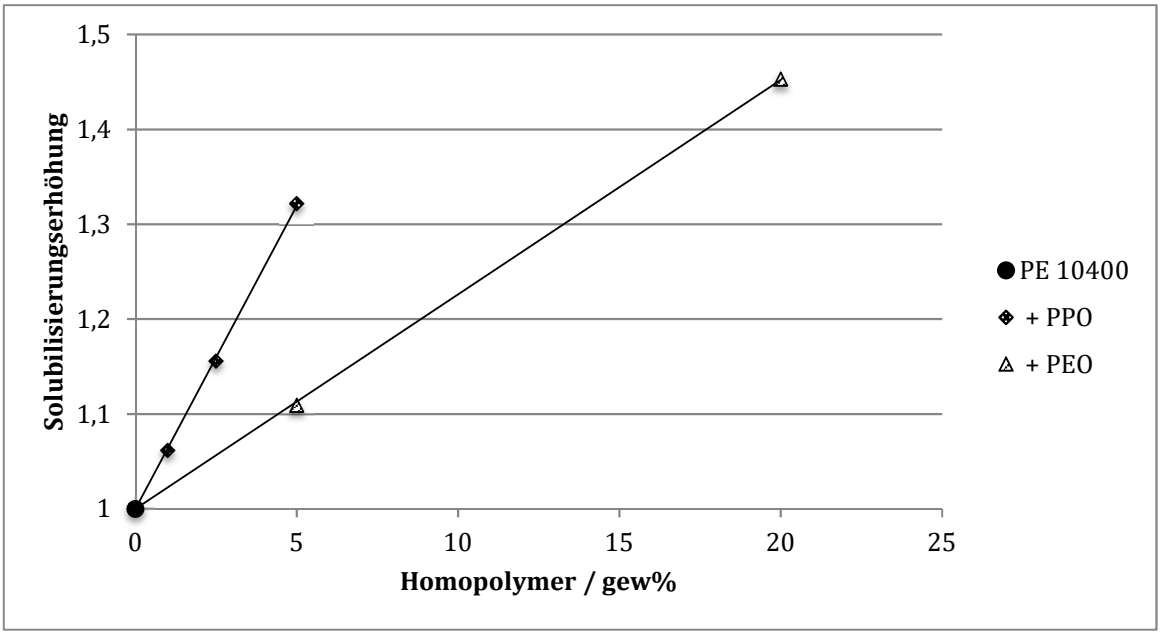


Abbildung 79: Solubilisierungserhöhung von Isoproturon durch PPO bzw. PEO.

Bei Carbamazepin konnte durch die Verwendung von Homopolymeren als Co-Solubilisatoren eine 1,5-fache Steigerung der Solubilisierungskapazität erreicht werden (Abbildung 80). Eine Differenzierung zwischen Pluronic-PPO-Mischungen und Pluronic-PEO-Mischungen ist hier jedoch nicht gegeben. Es scheint hier also keine struktur-spezifische Wechselwirkung vorzuliegen, sodass auch keine spezifische Solubilisierungssteigerung in Aussicht gestellt wird.

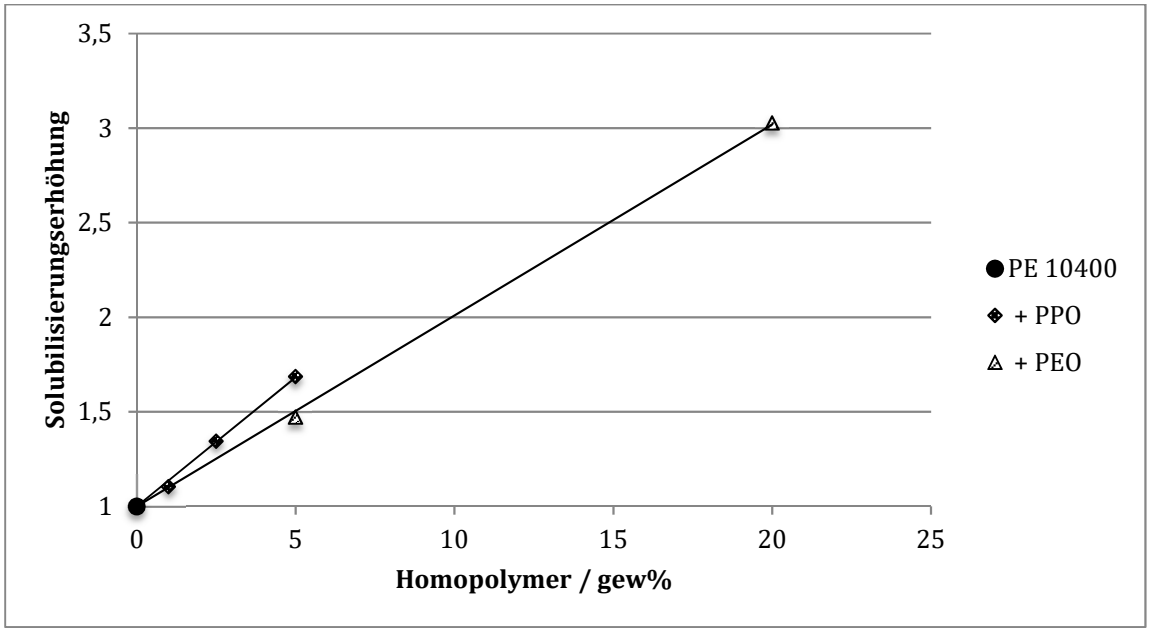


Abbildung 80: Solubilisierungserhöhung von Carbamazepin durch PPO bzw. PEO.

Diese Ergebnisse bestätigen die bisherigen mechanistischen Erkenntnisse und zeigen, dass die in Kapitel II beschriebenen Solubilisierungsmechanismen auch auf Pluronic-Homopolymer-Mischungen übertragbar sind. Eine spezifische Solubilisierungs-verbesserung kann realisiert werden, indem Homopolymere als Co-Solubilisatoren eingesetzt werden, welche gute und spezifische Wechselwirkungen mit dem zu solubilisierenden Wirkstoff besitzen. Damit ist eine selektive Erhöhung der Solubilisierungskapazität bei Fenofibrat, Fluxapyroxad und in einem etwas geringeren Maße bei Isoproturon möglich. Carbamazepin lässt sich aufgrund seiner unspezifischen Wechselwirkungen mit den Homopolymeren nicht selektiv in seiner Solubilisierung erhöhen, wobei auch hier eine allgemein bessere Solubilisierung mit den Mischungen erreicht wird.

Bei einem Vergleich der Solubilisierung durch Pluronic PE10400 mit der zusätzlichen Solubilisierung durch PPO erkennt man anhand der Steigung der Kurven, dass die Solubilisierung allein durch PE 10400 bei allen Wirkstoffen außer Carbamazepin effektiver ist (Abbildung 81). Das lässt die Vermutung zu, dass die zusätzliche Solubilisierung durch PPO nicht mizellar stattfindet, sondern eher dem Mechanismus der Carbamazepin-Solubilisierung (Austausch Mizelle – Wasserphase) folgt.

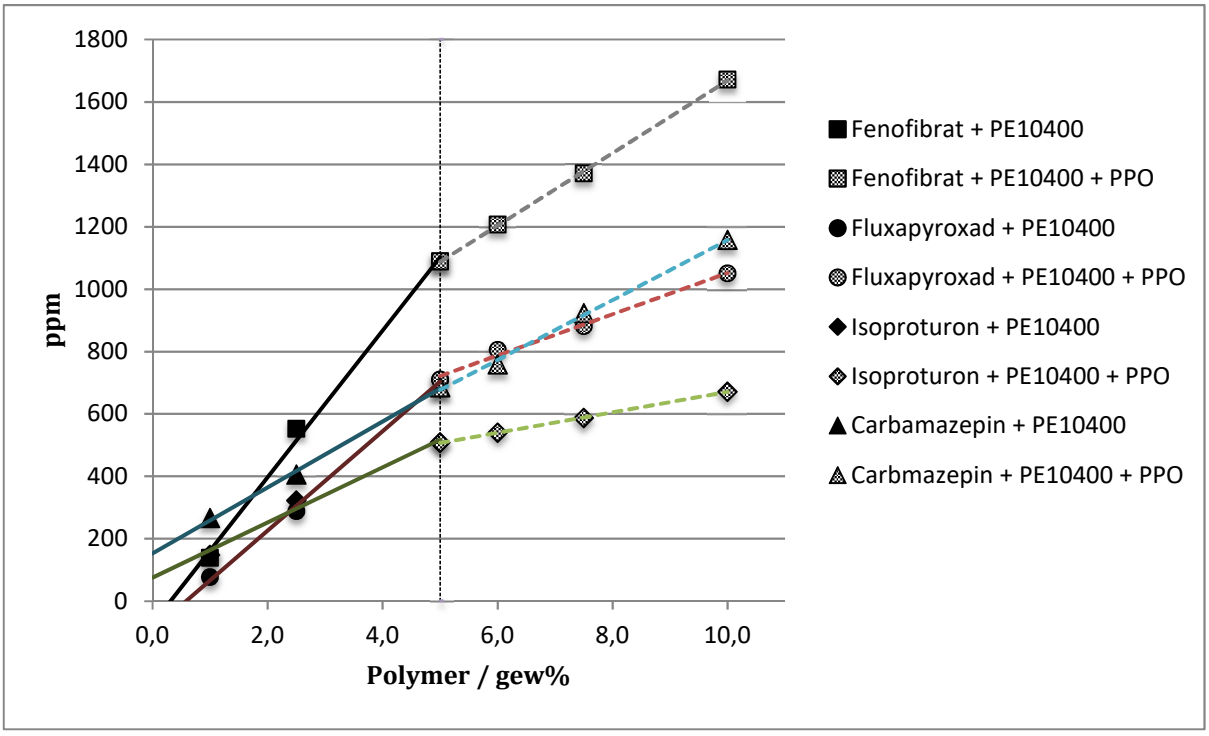


Abbildung 81: Solubilisierung von Pluronic PE10400 und Pluronic PE10400 / PPO-Mischungen.

Um dieser These weiter nachzugehen, wurde die solubilisierte Wirkstoffmenge gegen die PO-Stoffmenge aufgetragen (Abbildung 82 - Abbildung 87). Dies wurde für Pluronic PE 10400 (solubilisierte Wirkstoffmenge durch 1; 2,5 und 5 gew% PE 10400) und für das zusätzliche PPO 900 (zusätzlich solubilisierte Wirkstoffmenge durch 1; 2,5 und 5 gew% PPO 900) durchgeführt. Für die Berechnung der PO-Stoffmengen wurde die

jeweilige Anzahl der PO-Einheiten als Faktor mit einbezogen. Somit kann durch einen anschließenden Vergleich der Steigungen und somit der solubilisierte Wirkstoffmengen pro PO-Stoffmengeneinheit (PO-n-Einheit) eingeschätzt werden, nach welchem Mechanismus die Solubilisierung abläuft. Bei den Wirkstoffen Isoproturon und Carbamazepin wurde die Auftragung noch zusätzlich für die zwei nicht mizellbildenden Pluronics PE 4300 und PE 6200 durchgeführt, um auch den Mechanismus der nicht-mizellaren Solubilisierung mit einzubeziehen. Die Werte der Solubilisierung pro PO-Stoffmengeneinheit aus den Steigungen sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Bei Fenofibrat erkennt man einen großen Unterschied zwischen der Solubilisierung mit PE10400 (6,35 mmol/ PO-n-Einheit) und PPO (1,88 mmol/ PO-n-Einheit). Letzteres weist somit auf einen nicht-mizellaren Solubilisierungsmechanismus durch PPO-Hinzugabe hin.
Auch bei Fluxapyroxad liegt ein deutlicher Unterschied zwischen den molaren Solubilisierungskapazitäten pro PO-Stoffmengeneinheit vor. Mit Pluronic PE 10400 werden 4,07 mmol/PO-n-Einheit solubilisiert, während durch die Zugabe von PPO als Homopolymer 0,95 mmol/PO-n-Einheit solubilisiert werden. Daher kann man auch bei Fluxapyroxad von zwei verschiedenen Solubilisierungsmechanismen ausgehen, bzw. eine mizellare Solubilisierung durch das zusätzliche PPO ausschließen.

Bei Isoproturon zeigt sich ebenfalls ein großer Unterschied zwischen PE 10400 (4,17 mmol/PO-n-Einheit) und PPO (0,93 mmol/PO-n-Einheit). Mit PE 4300 bzw. PE 6200 erhält man interessanterweise noch kleinere Werte (0,53 bzw. 0,56 mmol/PO-n-Einheit). Das kann dadurch begründet werden, dass in PE 4300 und PE 6200 auch EO enthalten ist, welches mit Isoproturon schlechtere Wechselwirkungen aufweist als mit PO. Die Ergebnisse deuten somit ebenfalls auf eine nicht-mizellare Solubilisierung mit zusätzlichem PPO hin.

Bei Carbamazepin liegen die Werte für PE 10400 und PPO näher zusammen (4,36 mmol/PO-n-Einheit und 2,44 mmol/PO-n-Einheit). Das zeigt, dass hier die Solubilisierungsmechanismen sich so stark unterscheiden, jedoch auch nicht identisch sind. Bei Carbamazepin scheint die bloße Anwesenheit von Polymer eine Solubilisierung zu bewirken, jedoch spielt auch die Anwesenheit von Mizellen eine Rolle für die Solubilisierungskapazität; durch die Zugabe von PPO als Co-Solubilisator wird eine nicht-mizellare zusätzliche Solubilisierung erreicht. Die Werte von PE 4300 und PE 6200 liegen mit 1,69 mol/PO-n-Einheit bzw. 2,14 mol/PO-n-Einheit in dem Größenbereich des Solubilisierungswerte für Co-Solubilisator PPO. Hier bestätigt sich erneut, dass Carbamazepin zu PO und EO gleichstarke Wechselwirkungen aufweist.

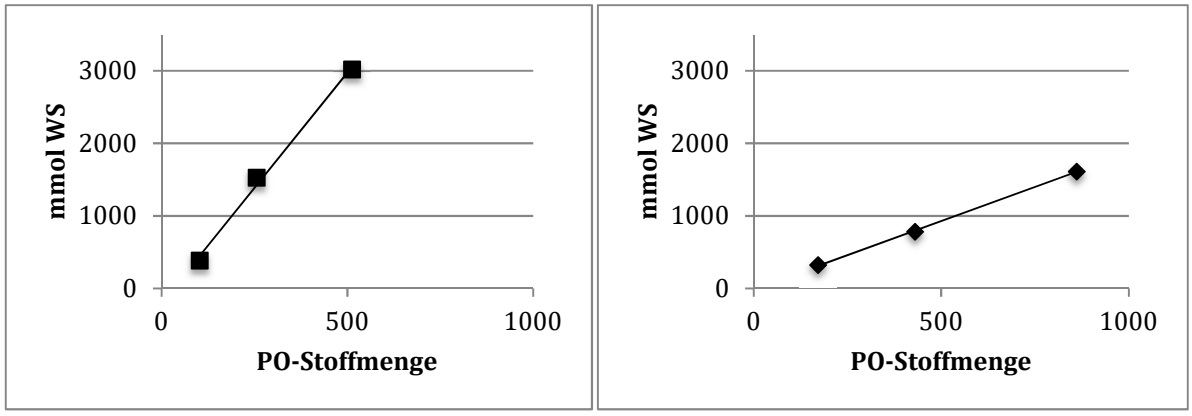


Abbildung 82: Solubilisierung von mol Fenofibrat in Abhängigkeit von der PO-Stoffmenge (links: PE 10400; rechts: PPO 900).

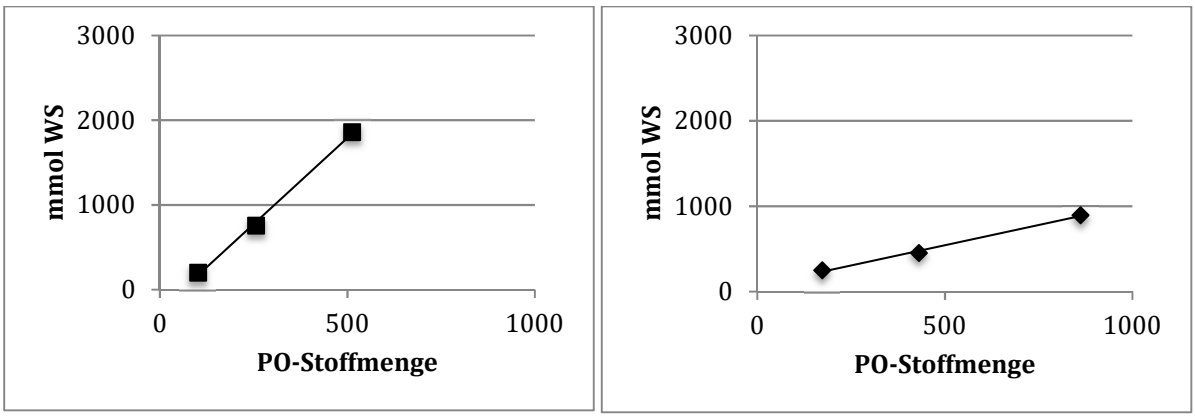


Abbildung 83: Solubilisierung von mol Fluxapyroxad in Abhängigkeit von der PO-Stoffmenge (links: PE 10400; rechts: PPO 900).

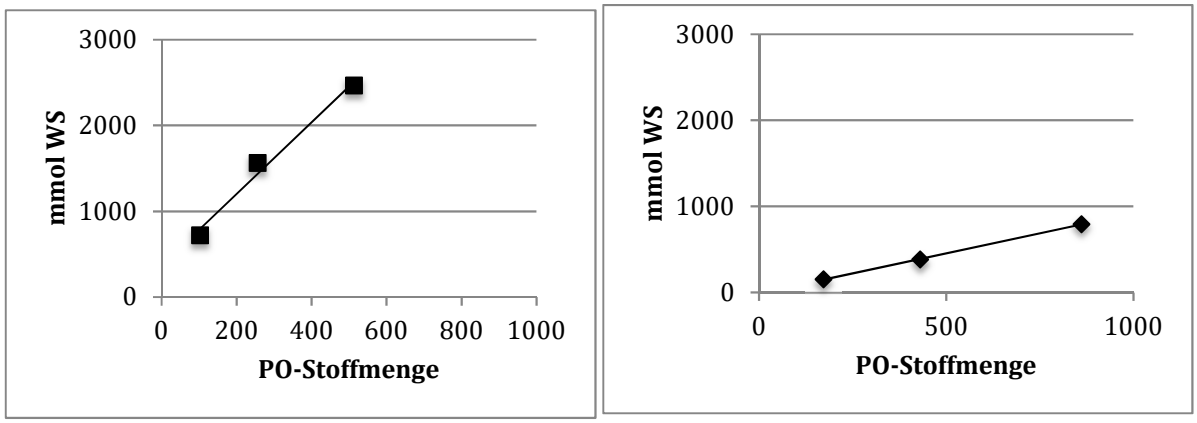


Abbildung 84: Solubilisierung von mol Isoproturon in Abhängigkeit von der PO-Stoffmeng (links: PE 10400; rechts: PPO 900).

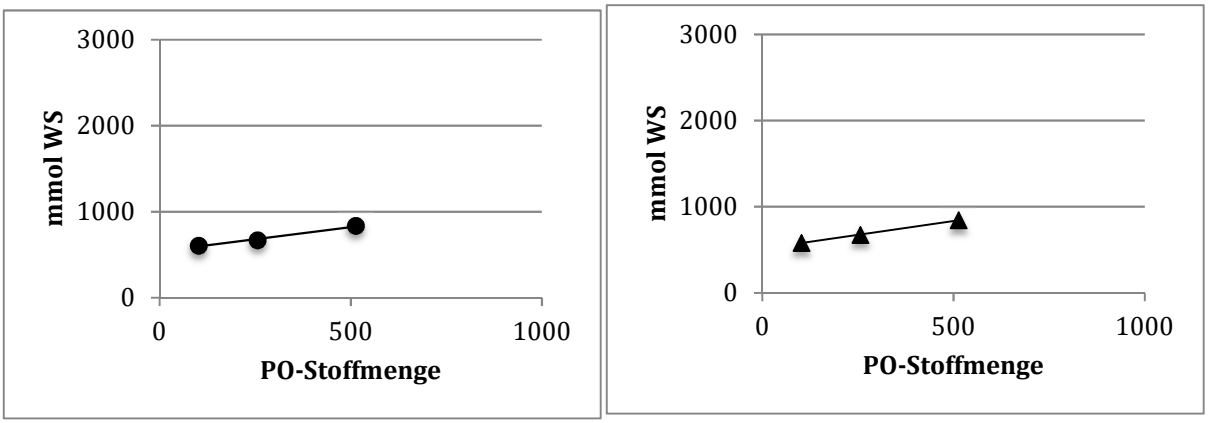


Abbildung 85: Solubilisierung von mol Isoproturon in Abhängigkeit von der PO-Stoffmenge (links: PE 4300; rechts: PE 6200).

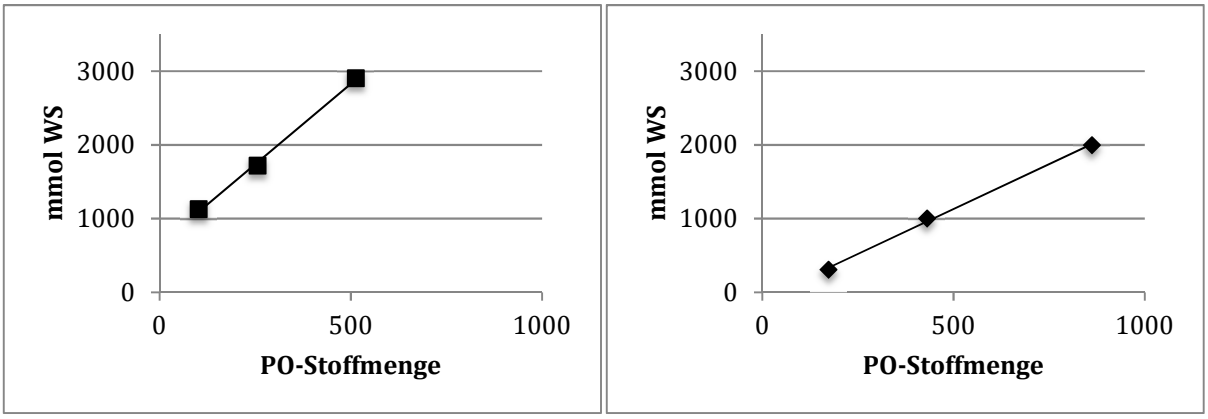


Abbildung 86: Solubilisierung von mol Carbamazepin in Abhängigkeit von der PO-Stoffmenge (links: PE 10400; rechts: PPO 900).

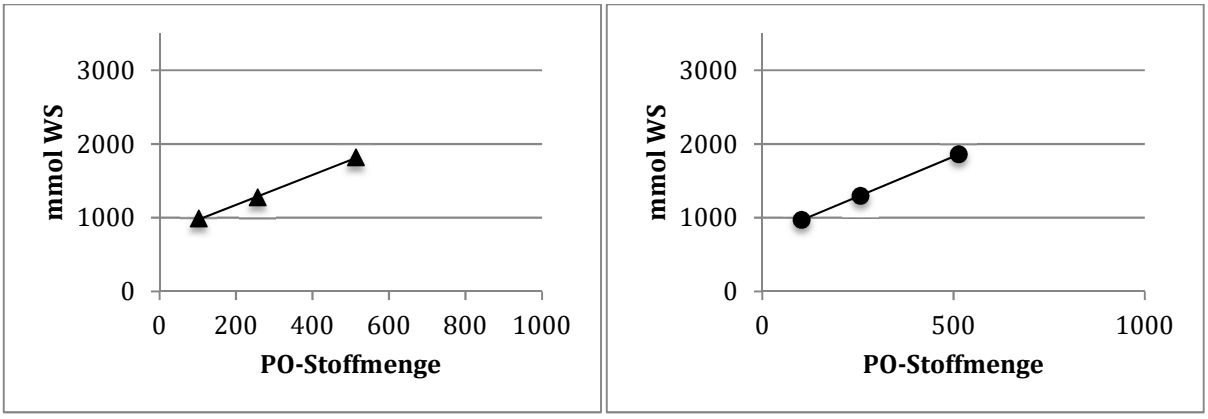


Abbildung 87: Solubilisierung von mol Carbamazepin in Abhängigkeit von der PO-Stoffmenge (links: PE 4300; rechts: PE 6200).

Tabelle 14: Solubilisierte Wirkstoffmenge pro PO-Stoffmengeneinheit

	PE10400	PPO 900	PE4300	PE6200
Fenofibrat	6,35	1,88	-	-
Fluxapyroxad	4,07	0,95	-	-
Isoproturon	4,17	0,93	0,53	0,56
Carbamazepin	4,36	2,44	1,69	2,14

III.3.2 Polytetrahydrofuran als Co-Solubilisator

Die Zugabe von PPO oder PEO als Co-Solubilisator zu einer Pluronic PE 10400-Lösung führte zu einer allgemeinen Verbesserung der Solubilisierungskapazität. Dabei konnte bei sehr schwer wasserlöslichen Wirkstoffen durch PPO-Zugabe eine signifikant höhere Solubilisierung erreicht werden, als durch PEO-Zugabe. Diese selektive Erhöhung der Solubilisierung ist auf die besseren Wechselwirkungen des Wirkstoffs mit dem hydrophoberen PPO zurückzuführen. Dieser Trend wird nun weiter untersucht, indem Pluronic mit einem hydrophoberen Polyether gemischt wurde. Dazu wurde PTHF 1000 (M=1000 g/mol) verwendet, dessen Wiederholungseinheit einen Kohlenstoff mehr besitzt (Abbildung 88).

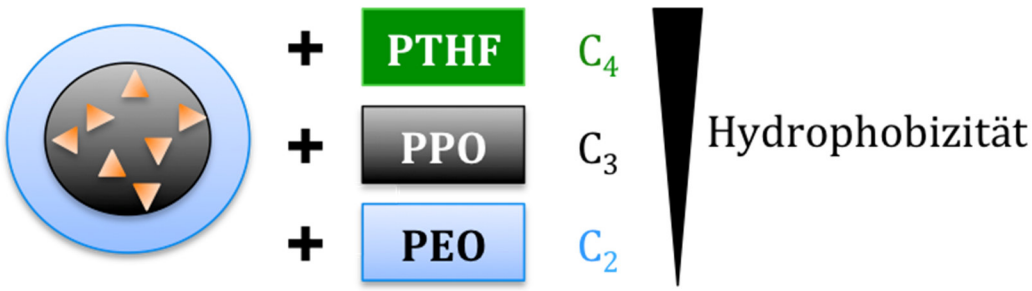


Abbildung 88: Konzept für weitere Solubilisierungsverbesserung durch PTHF.

Durch die schlechtere Wasserlöslichkeit beträgt die maximal einsetzbare Menge an PTHF allerdings nur 2wt%. Bei höheren Konzentrationen trennt sich das PTHF von der Wasserphase ab. Doch bereits beim Einsatz von 2 gew% PTHF erhält man bei Fenofibrat mit einer 1,73-facher Solubilisierungserhöhung eine deutliche Steigerung gegenüber der Mischung mit 5 gew% PPO (Abbildung 89). Überraschenderweise erreicht man bei Fluxapyroxad mit den Pluronic/PTHF Mischungen allerdings keine Verbesserung im Vergleich zu den Mischungen mit PPO (Abbildung 90). Bei Isoproturon wiederum kann durch den Einsatz von PTHF mit einer 1,37-fachen Solubilisierungserhöhung ein besseres Ergebnis als mit PPO erzielt werden (Abbildung 91). Die Solubilisierung von

Carbamazepin verhält sich wie erwartet unspezifisch und auch mit PTHF erhält man die gleichen Ergebnisse wie mit PPO oder PEO (Abbildung 92).

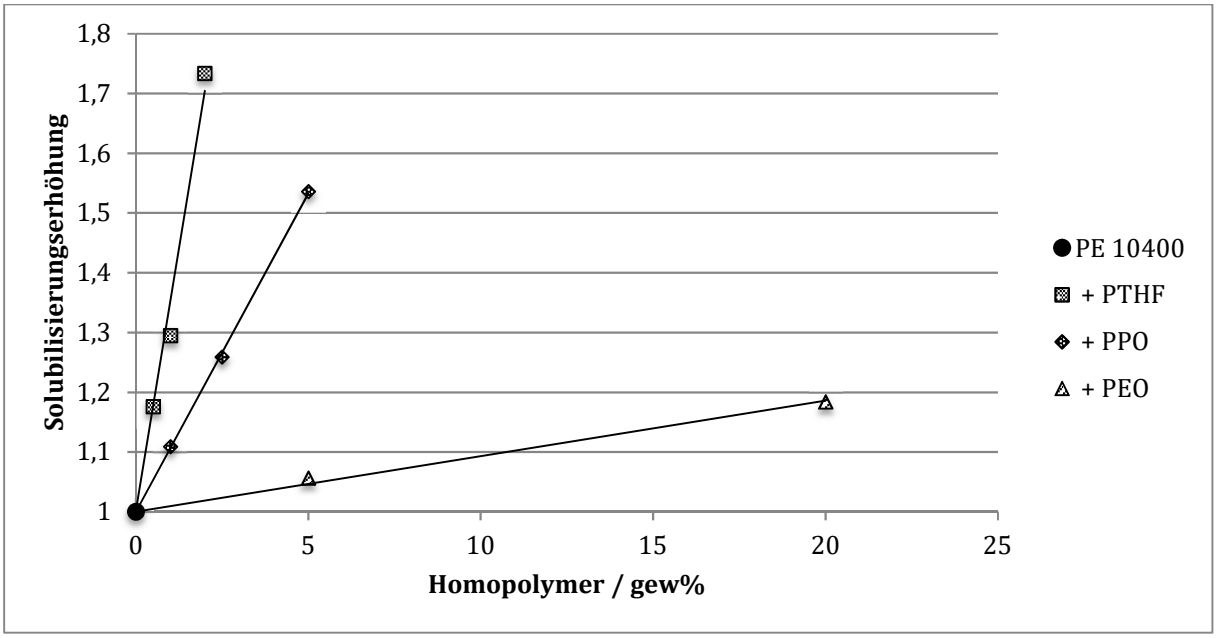


Abbildung 89: Solubilisierungssteigerung von Fenofibrat durch Homopolymere.

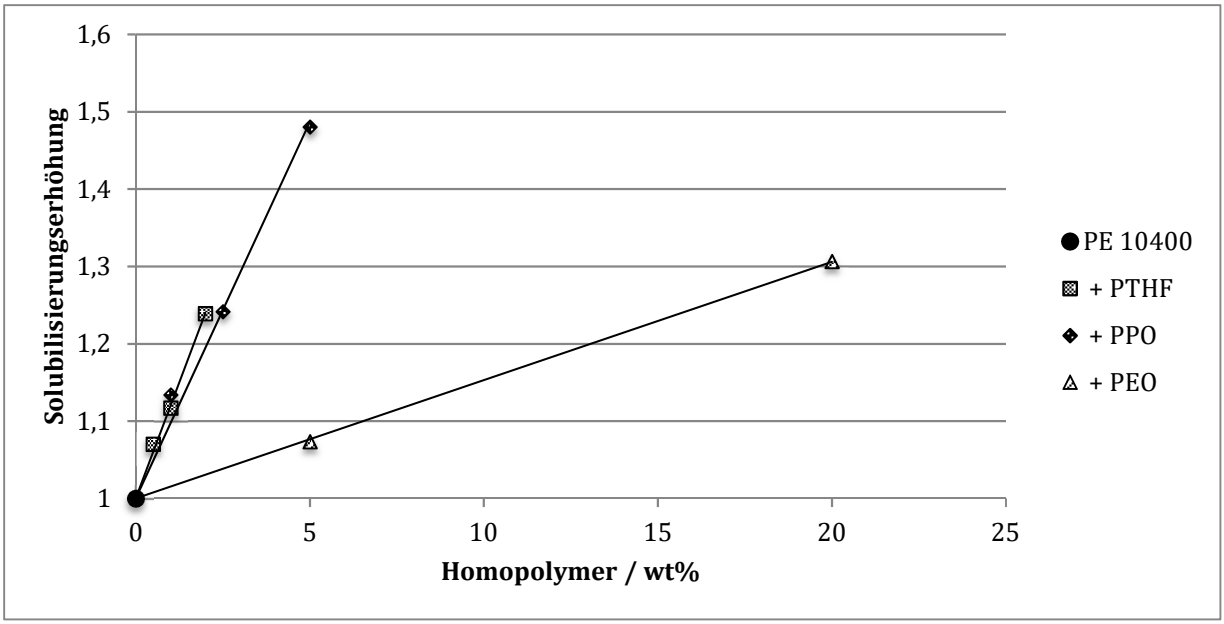


Abbildung 90: Solubilisierungssteigerung von Fluxapyroxad durch Homopolymere.

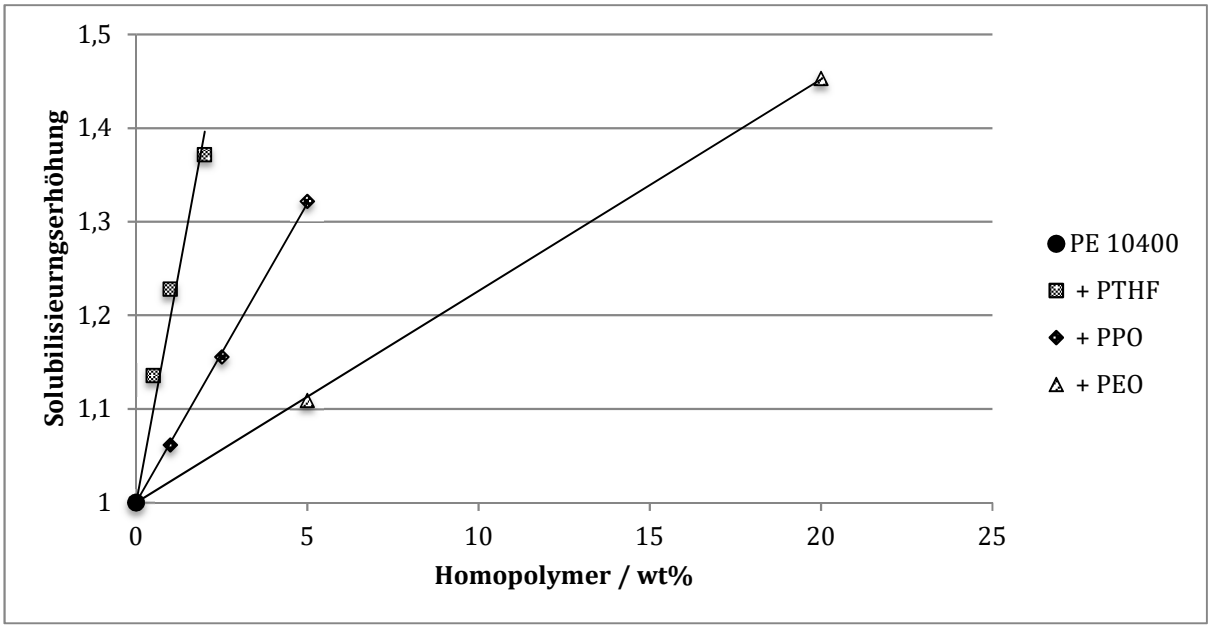


Abbildung 91: Solubilisierungssteigerung von Isoproturon durch Homopolymere.

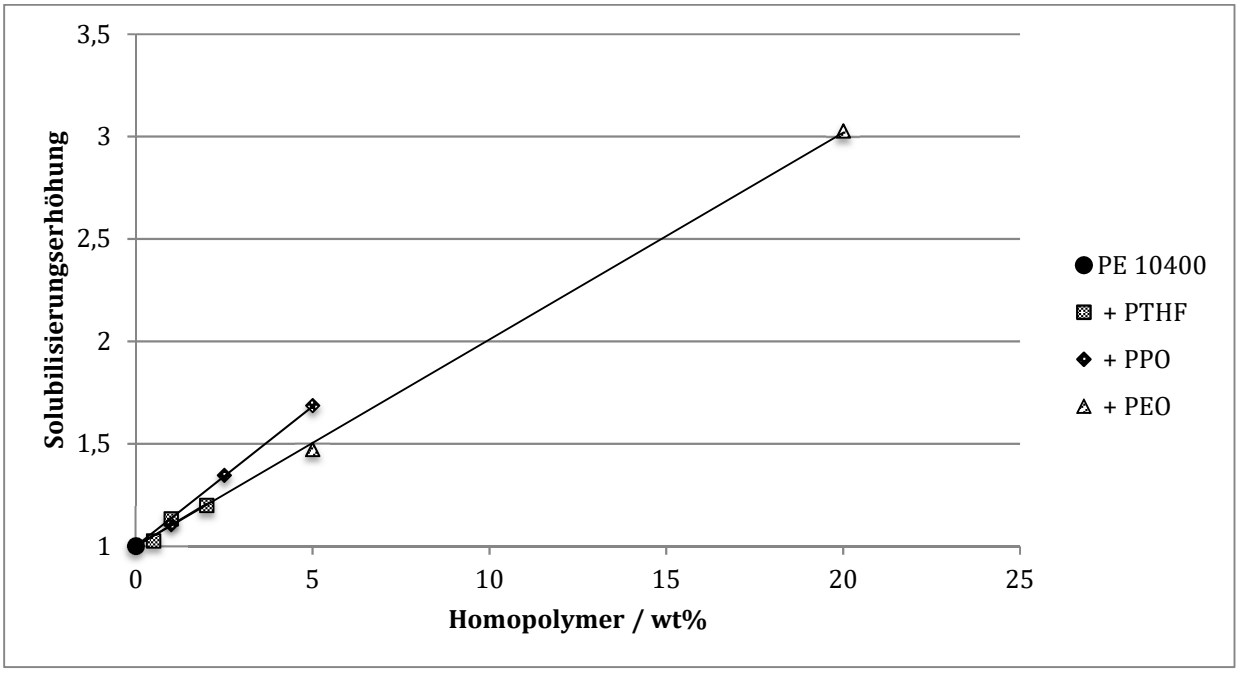


Abbildung 92: Solubilisierungssteigerung von Carbamazein durch Homopolymere.

Der Effekt der Solubilisierungsverbesserung durch Homopolymere wird besonders deutlich, wenn man die Solubilisierung in **Relation zur jeweiligen Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe** aufträgt (Abbildung 93). Hier zeigt sich, dass insbesondere bei den sehr schwerlöslichen Wirkstoffen Fenofibrat und Fluxapyroxad deutliche Verbesserungen erreicht werden können und die Mischungen von Pluronic mit hydrophoben Homopolymeren eine effektive Methode zur Formulierung von Wirkstoffen für pharmazeutische und agrochemische Anwendungen darstellen.

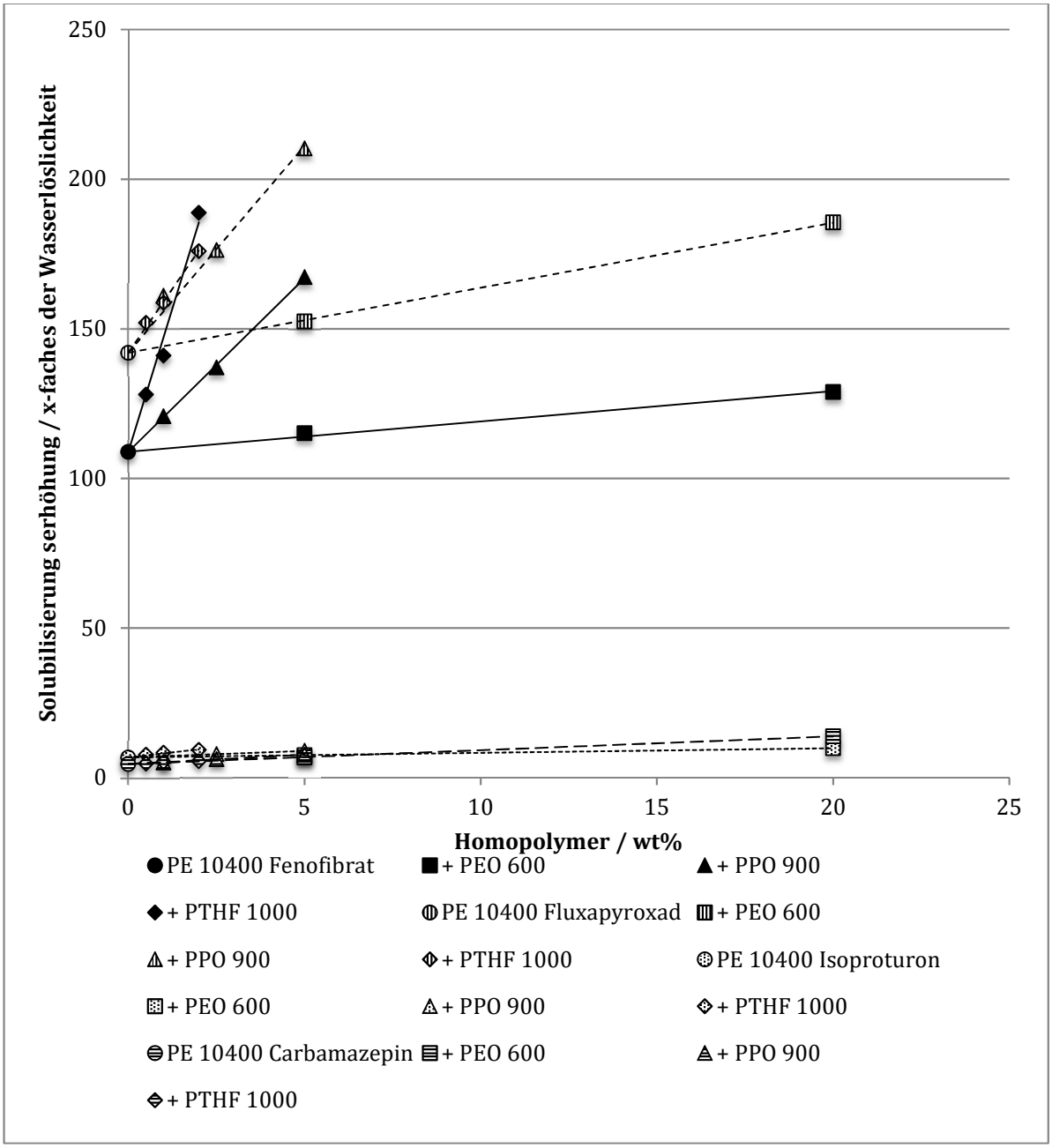


Abbildung 93: Erhöhung der Solubilisierung durch Homopolymere in Relation zur Wasserlöslichkeit.

Fazit: Das hydrophobere PTHF zeigt wie angenommen eine mindestens so starke Wechselwirkung mit den Wirkstoffen wie PPO. Die Solubilisierung von Fenofibrat und Isoproturon konnte selbst bei geringerer Homopolymermenge deutlich verbessert werden. Es wäre also auch denkbar, den Trend durch den Einsatz eines noch hydrophoberen Polymers fortzusetzen. Allerdings wäre diese Methode durch die zunehmend schlechtere Löslichkeit des Polymers limitiert.

III.3.3 Mizellstrukturen von Pluronic/Homopolymermischungen

Mit Hilfe von SANS wurde der Einfluss der Homopolymere auf Mizellstruktur der Pluronics untersucht. Da PEO wasserlöslich ist und es daher zu keiner Einlagerung in Mizellen kommen kann, wurden die Messungen auf Pluronic PE 10400/PPO Mischungen beschränkt.

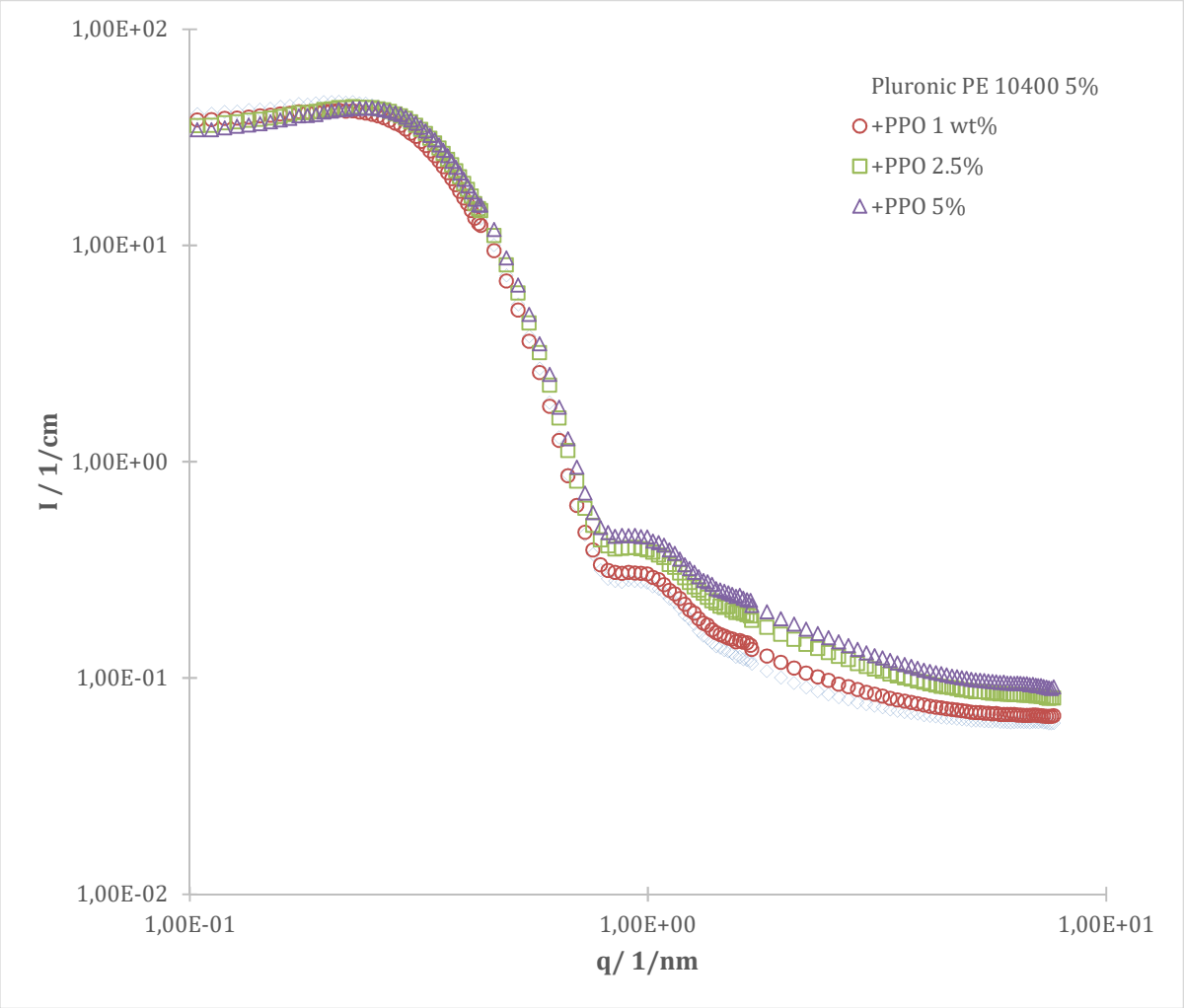


Abbildung 94: SANS Spektren von Pluronic PE10400 und den Mischungen mit PPO.

In Abbildung 94 werden die Streukurven von Pluronic PE 10400 und den Mischungen verglichen. Dabei wird ersichtlich, dass die steigende Menge an PPO praktisch keinen Einfluss auf die Mizellstruktur hat. Bei kleineren q-Werten kann man eine Intensitätserhöhung feststellen, die auf inkohärente Streuung aufgrund der steigenden Menge an wasserstoffhaltigen Komponenten in der Lösung zurückgeführt werden kann. Das schwer wasserlösliche PPO scheint also gelöst in der Wasserphase vorzuliegen ohne mit den Mizellen zu wechselwirken. Faktisch ist das nicht möglich, da PPO in diesen Mengen nicht in Wasser löslich ist und daher die Präsenz von PE 10400 eine Rolle

spielen muss. Es könnte daher ein ähnlicher Mechanismus vorliegen, wie er bereits bei der Solubilisierung von Carbamazepin vorliegt (Kapitel II).

III.3.4 Lokalisierung von Homopolymer PPO durch PFG-NMR

Die Untersuchungen der Pluronic-Homopolymer-Mischungen durch SANS haben gezeigt, dass die Zugabe von Homopolymer PPO keinen Einfluss auf die Struktur von Pluronic-Mizellen hat. Außerdem wurden Hinweise geliefert, die für eine Existenz von molekular gelöstem PPO in der wässrigen Phase sprechen. Durch eine PFG-NMR Untersuchung wurde PPO innerhalb des Systems lokalisiert.

Es wurden Pluronic PE10400 und seine Mischungen mit PPO im PFG-NMR untersucht. Der Abfall der Signalintensität wurde bei δ ~ 3,9-3,1 ppm gemessen, um die Diffusion der Protonen der Methylen-und Methingruppen zu detektieren. Die Daten wurden erneut über eine bi-exponentielle Funktion ($I(B) = a_1 e^{-D_1 B} + a_2 e^{-D_2 B}$) gefittet, um damit die Anteile der schnellen und langsamen Diffusion in diesem Verschiebungsbereich ermitteln zu können. Sollte es bei steigender PPO-Konzentration in der Mischung zu einem Anstieg der Anteile an langsamer Diffusion kommen, so ist das PPO in den Pluronic-Mizellen eingelagert. Bei einem Anstieg an schneller Diffusion wäre das PPO außerhalb der Mizellen in der Wasserphase lokalisiert.

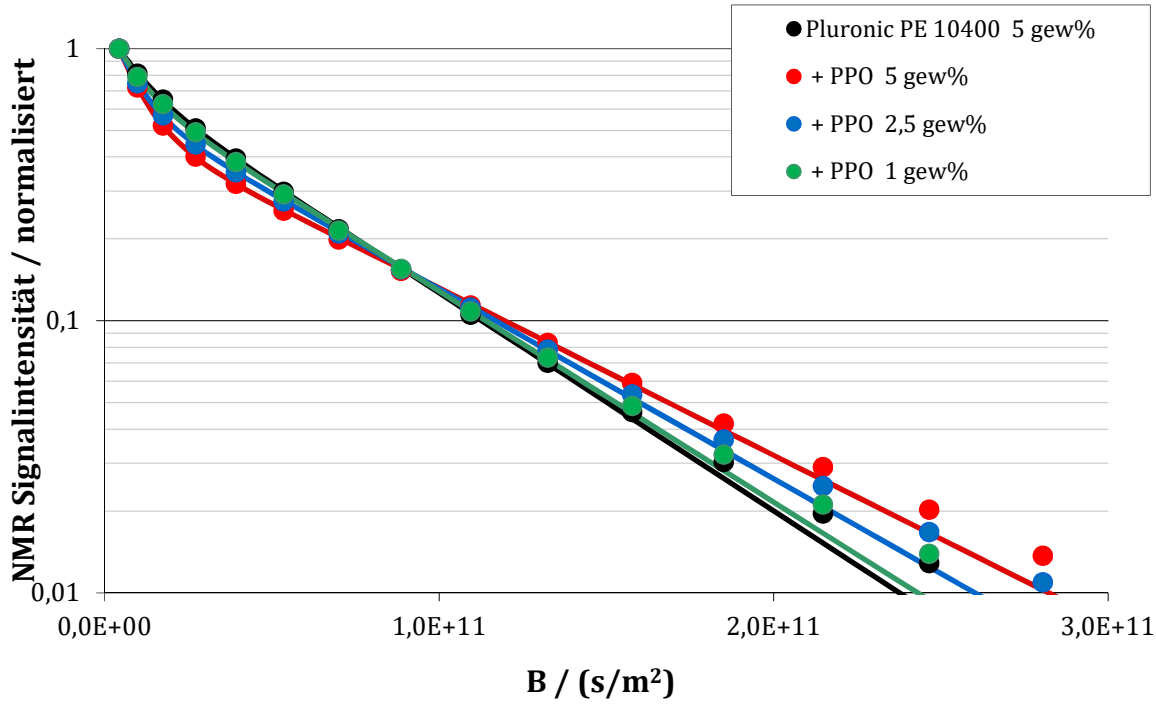


Abbildung 95: Signalabfall im PFG-NMR von Pluronic PE10400 und seinen Mischungen mit PPO.

In Abbildung 95 ist der Signalabfall im PFG-NMR dargestellt. Bei steigender PPO-Konzentration erhält man einen Anstieg der schnellen Komponenten, was Rückschlüsse auf eine Lokalisierung des Homopolymers PPO in der Wasserphase zulässt.

Es ist nun außerdem noch möglich, die aus der bi-exponentiellen Funktion ermittelten Anteile an schneller und langsamer Diffusion mit den theoretischen Werten zu vergleichen. Somit kann zusätzlich die Verteilung des PPO zwischen Mizelle und wässriger Phase ermittelt werden.
Die in Tabelle 15 aufgelisteten Werte bestätigen, dass die theoretischen mit den gemessenen Werten übereinstimmen. Das PPO läge somit vollständig in der Wasserphase vor, was allerdings aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit nicht möglich ist. Daher wird hier angenommen, dass das System durch einen schnellen Austausch von PPO zwischen der Wasserphase und den Mizellen stabilisiert wird, was auch für bei der Solubilisierung von Carbamazepin bereits angenommen wurde (Kapitel II). Beträgt die Dauer eines Austauschprozesses weniger als 1/20 ms, kann er über PFG-NMR nicht detektiert werden, da die verschiedenen Diffusionskoeffizienten nicht mehr aufgelöst werden können.

Tabelle 15: Vergleich der theoretischen Mengen an langsamen und schnellen Komponenten mit den gemessenen Mengen

Probe	Langsame Komponenten /% (theoretisch)	Langsame Komponenten /% (gemessen)	Schnelle Komponenten /% (theoretisch)	Schnelle Komponenten /% (gemessen)
PE10400 5 wt%	-	70	-	30
+ PPO 900 1 wt%	61	61	39	39
+PPO 900 2.5 wt%	51	49	49	51
+ PPO 900 5 wt%	41	40	59	60

Außerdem kann man einen linearen Abfall der Diffusionskoeffizienten mit steigendem PPO-Gehalt beobachten (Abbildung 96). Das weist darauf hin, dass das in der Wasserphase vorliegende PPO die Diffusion der Pluronic Mizellen zusätzlich hindert.

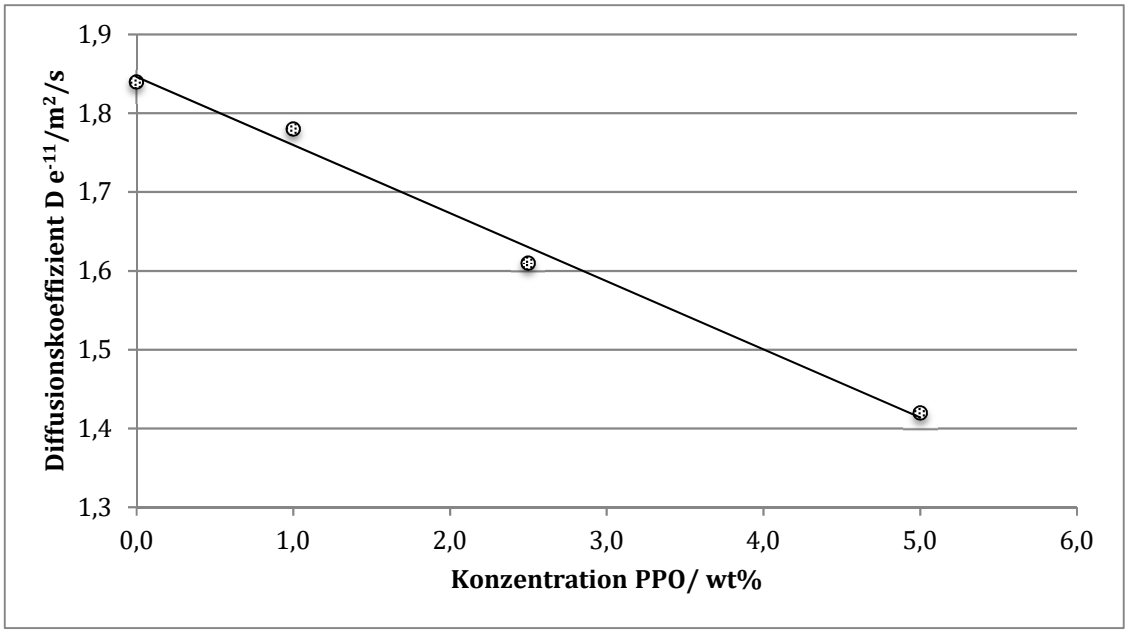


Abbildung 96: Abnahme des Diffusionskoeffizienten durch Zunahme an PPO.

III.4 Zusammenfassung

Basierend auf den hergeleiteten Solubilisierungsmechanismen aus Kapitel II können die Solubilisierungskapazität von Pluronic PE 10400 durch das Hinzufügen geeigneter Homopolymere systematisch erhöht werden. Vor allem die Solubilisierung besonders schwerwasserlöslicher Wirkstoffe wie Fenofibrat und Fluxapyroxad lässt sich durch Homopolymere als Co-Solubilisatoren spezifisch erhöhen. Je hydrophober das Homopolymer ist, desto stärker steigt die Solubilisierungskapazität (Abbildung 97).

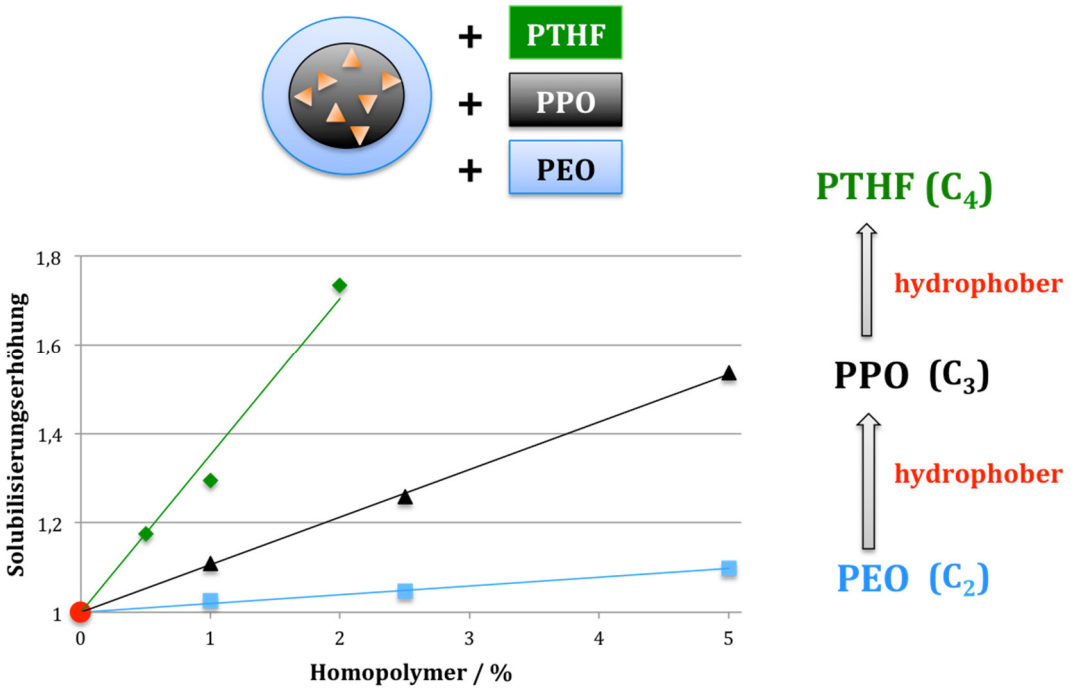


Abbildung 97: Spezifische Solubilisierungserhöhung von schwerwasserlöslichen Wirkstoffen (hier Fenofibrat) durch Homopolymer-Zugabe zu einer Pluronic-PE10400-Lösung.

Die anschließenden Strukturaufklärungen durch SANS und PFG-NMR zeigten, dass sich die Homopolymere nicht innerhalb der Mizellen, sondern in der Wasserphase bzw. im Austausch zwischen Wasserphase und Mizellen befinden. Dieses Ergebnis ist besonders für PPO überraschend, da dieses in den verwendeten Mengen nicht wasserlöslich ist, jedoch zusammen mit Pluronic klare Lösungen bildet. Es wird somit vermutet, dass PPO und somit auch PTHF, ähnlich wie der Wirkstoff Carbamazepin, durch die Veränderung der Lösungsmitteleigenschaften in der Wasserphase lokalisiert sein können, wobei sie sich stets in einem schnellen Austausch mit den Pluronic-Mizellen befinden.

Die zusätzliche Solubilisierungserhöhung der Wirkstoffe kann dadurch erklärt werden, dass durch Homopolymer in der Wasserphase dem Mizellkern Wasser entzogen wird,

und somit mehr Wirkstoff mizellar solubilisiert werden kann. Dies gilt allerdings nicht für den Wirkstoff Carbamazepin, der sich nicht innerhalb der Mizellen befindet.

Mischungen aus Pluronic und Homopolymer stellen somit ein einfaches und effektives System dar, welches besonders für eine industrielle Anwendung auch aufgrund der nicht notwendigen Neuregistrierung der Komponenten interessant ist.

IV. BUTRONICS ALS SOLUBILISATOREN

Kapazitäten und Solubilisierungsmechanismen

Die Ergebnisse aus Kapitel II und III haben gezeigt, dass durch die Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen Pluronics und den Wirkstoffen eine gezielte Auswahl an Co-Solubilisatoren getroffen werden kann, um mit Hilfe derer eine weitere Solubilisierungserhöhung zu erreichen. Dabei wurde auch gezeigt, dass bei den meisten Wirkstoffen durch Zusatz von PTHF als Co-Solubilisator eine bessere Solubilisierung erreicht wurde als durch Zusatz von PPO. Solubilisator-Komponenten, welche hydrophober sind als PPO, scheinen somit stärkere Wechselwirkungen zu den Wirkstoffen aufzuweisen, welche zu einer verbesserten Solubilisierungskapazität führen.
Daher werden im folgenden Kapitel sogenannte Butronics auf ihre Fähigkeit als Solubilisatoren untersucht. Butronics sind wie Pluronics A-B-A Blockcopolymere, die im Vergleich zu Pluronics allerdings einen hydrophoberen B-Block besitzen, welcher aus Polybutylenoxid (PBuO) besteht. Als strukturelles Isomer von PTHF wird eine ähnliche Hydrophobizität angenommen. Die hydrophilen Blöcke bestehen nach wie vor aus PEO. Die Zusammensetzungen der Butronics sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16: Zusammensetzung der Butronics

Solubilisator	Stöchiometrie
BT 1	EO_8-$PBuO_{10}$-EO_8
BT 2	EO_{19}-$PBuO_{10}$-EO_{19}
BT 3	EO_{75}-$PBuO_{10}$-EO_{75}
BT 4	EO_{35}-$PBuO_{20}$-EO_{35}
BT 5	EO_{140}-$PBuO_{20}$-EO_{140}
BT 6	EO_{290}-$PBuO_{20}$-EO_{290}
BT 7	EO_{50}-$PBuO_{30}$-EO_{50}

Die Ergebnisse aus Kapitel III haben gezeigt, dass keine Wechselwirkungen zwischen PPO als Co-Solubilisator und der Pluronic-Mizelle vorliegen. Dennoch bewirkt der Zusatz von PPO als Co-Solubilisator eine Solubilisierungserhöhung. Außerdem ist aus Kapitel III bekannt, dass der Mechanismus der mizellaren Solubilisierung effektiver ist

als die Solubilisierung außerhalb der Mizelle. Der Einsatz von Butronics als Solubilisatoren sollte im Vergleich mit Pluronics Mizellen mit hydrophoberem Kern hervorbringen, welche besonders für die innerhalb des Kerns lokalisierten Wirkstoffe Fenofibrat und Fluxapyroxad eine deutlich höhere Solubilisierung mit sich bringen sollten.

IV.1 Übersicht

Bevor die Ergebnisse der Solubilisierungsexperimente diskutiert werden, soll ein Überblick über die Eigenschaften der eingesetzten Butronics gegeben werden. BT 1, BT 2 und BT 3 besitzen je 10 BuO-Einheiten und unterscheiden sich durch die EO-Blocklänge (BT 1: $EO_8BuO_{10}EO_8$, BT2: $EO_{19}BuO_{10}EO_{19}$, BT 3: $EO_{75}BuO_{10}EO_{75}$). BT 4, BT 5 und BT 6 bestehen jeweils aus einer BuO-Kette mit 20 Einheiten (BT 4: $EO_{35}BuO_{20}EO_{35}$, BT 5: $EO_{140}BuO_{20}EO_{140}$, BT 6: $EO_{290}BuO_{20}EO_{290}$). BT 7 besitzt mit 30 BuO-Einheiten die längste hydrophobe Kette ($EO_{50}BuO_{30}EO_{50}$).

An dieser Stelle sollen die eingesetzten Butronics etwas detaillierter in ihrer Zusammensetzung aus hydrophilen und hydrophoben Gruppen betrachtet werden. Da in den vorangegangenen Kapiteln deutlich wurde, dass die Qualität der Solubilisierung auf intensive Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffmolekül und Solubilisator zurückzuführen ist, lohnt es sich, diese Wechselwirkungen detaillierter zu beschreiben. Eine Möglichkeit dies zu tun ist die Differenzierung zwischen hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen und hydrophil-hydrophil-Wechselwirkungen (zwischen Wirkstoff und Solubilisator).
Butronics bestehen wie Pluronics aus hydrophoben aliphatischen Ketten, wobei beim hydrophoben PBuO-Block jeweils vier Kohlenstoffeinheiten durch eine hydrophile Etherbindung verbrückt sind, bei den hydrophilen PEO-Blöcken sind zwei Kohlenstoffeinheiten durch Etherbrücken verbunden. Die $-CH_2-$; $-CH_3-$ oder $-CH-$ Gruppen, welche beim PBuO-Block überwiegen, gehen hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen ein, während die Ethergruppen –O–, welche z.B. beim PEO-Block eher zum Tragen kommen, über Wasserstoffbrückenbindungen hydrophile Wechselwirkungen mit den Wirkstoffmolekülen eingehen können. In den vorigen Kapiteln hatten wir bereits beobachtet, dass die Fähigkeit bestimmter Wirkstoffe, Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen, die Solubilisierungskapazität wie auch den Solubilisierungsmechanismus stark beeinflusst.

Um die Fähigkeit zur Ausbildung hydrophober und hydrophiler Wechselwirkungen zu quantifizieren, soll an dieser Stelle ein Faktor eingeführt werden, der hier mit **α** bezeichnet werden soll, und der das Zahlenverhältnis der –O–/–C– Gruppen beschreibt.

Die Anzahl der –O– bzw. –C– Gruppen kann aus der Anzahl der jeweiligen PEO- und PBuO-Monomereinheiten berechnet werden. Alle relevanten Werte sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Je größer das α-Verhältnis, desto stärker sind die hydrophoben Wechselwirkungen. Der α-Wert soll in der nachfolgenden Diskussion helfen, auch Butronics mit verschiedenen PBuO-Kettenlängen untereinander zu vergleichen. So weisen beispielsweise BT 2 (10 PBuO-Einheiten), BT 4 (20 PBuO-Einheiten) und BT 7 (30 PBuO-Einheiten) einen ähnliches α-Verhältnis von 2,42, 2,44 bzw. 2,46 auf. Die Balance zwischen potentiellen hydrophoben und hydrophilen Wechselwirkungen ist hier somit sehr ähnlich, was zu ähnlichen Solubilisierungseigenschaften führen kann.

Tabelle 17: Hydrophile und hydrophobe Wechselwirkungen bei Butronics.

	PBuO-Einheiten	PEO-Einheiten	-O-Gruppen	-C-Gruppen	α-Verhältnis [-C-/-O-]
BT1	10	16	26	72	**2,77**
BT2	10	38	48	116	**2,42**
BT3	10	150	160	340	**2,13**
BT4	20	70	90	220	**2,44**
BT5	20	280	300	640	**2,13**
BT6	20	580	600	1240	**2,07**
BT7	30	100	130	320	**2,46**

IV.2 Experimentalteil

200mg Wirkstoff wurden in ein 40 ml-Schraubdeckelglas einwogen und mit 10 g wässriger Butronic-Lösung versetzt. Nach Hinzufügen eines Magnetrührfischs wurde die Probe bei 800 U/min für 24 h gerührt. Anschließend wurde der nicht solubilisierte Wirkstoff über Spritzenfilter (PVDF; 0,45 µm; Millipore®) abgetrennt. Die Lösungen wurden darauf zur Quantifizierung des Wirkstoffs im UV-Vis-Handspektrometer vermessen.

IV.3 Ergebnisse und Diskussion

IV.3.1 Solubilisierungskapazitäten von Butronics

Die Solubilisierungskapazitäten der verschiedenen Butronics wurde anhand von Fenofibrat, Fluxapyroxad, Isoprotuon und Carbamazepin untersucht. Dabei wurden Struktur-Wirkungs-Trends innerhalb der Butronics sowie zwischen den untersuchten Wirkstoffen erarbeitet.

IV.3.1.1 Fenofibrat

In Abbildung 98 wird die Solubilisierung von Fenofibrat bei drei verschiedenen Butronic-Konzentrationen (1, 2,5 und 5 gew%) dargestellt.

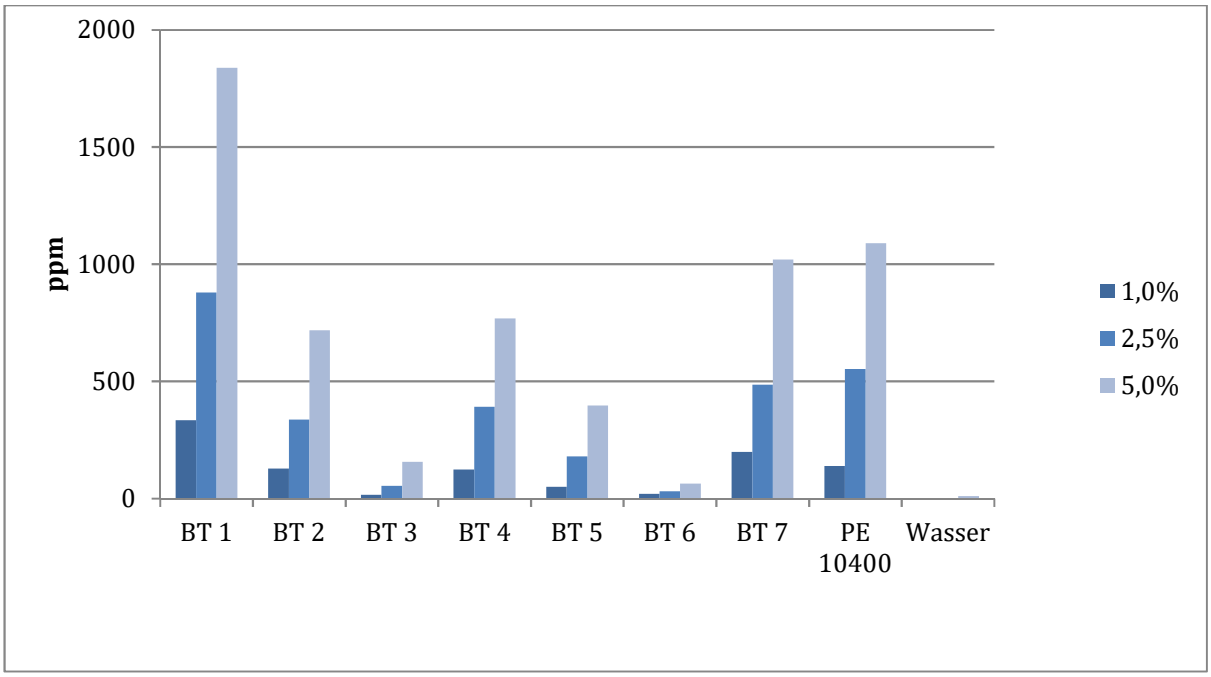


Abbildung 98: Solubilisierung von Fenofibrat durch Butronics.

Unter allen eingesetzten Butronics fällt BT 1 am stärksten auf, da es als einziges Butronic im Vergleich zu dem bisher untersuchten und stärksten Pluronic PE 10400 eine deutlich höhere Kapazität bei allen drei Konzentrationen besitzt. Durch einen Einsatz von beispielsweise BT 1 kann die Solubilisierung von Fenofibrat auf 1837 ppm (Vergleich PE 10400, 5 gew%: 1089 ppm) erhöht werden. Allerdings ist BT 1 in wässriger Lösung nur wenige Wochen stabil und es kommt zur Phasenseparation. Daher

sollte BT 1 nur unter Vorbehalt diskutiert werden. Man kann jedoch aus diesem Ergebnis schließen, dass Fenofibrat von möglichst hydrophoben Butronics möglichst gut solubilisiert wird, da es sich bei BT 1 um das hydrophobste Butronic unter den eingesetzten handelt ($\alpha = 2{,}77$). BT 2, BT 4 und BT 7 weisen ebenfalls gute Solubilisierungseigenschaften auf (717 ppm, 768 ppm, bzw. 1019 ppm bei jeweils 5 gew%), erreichen jedoch nicht die Werte von PE 10400. Offensichtlich führt somit allein die hydrophobere PBuO-Komponente noch zu keiner erhöhten Solubilisierung im Vergleich mit Pluronics. Interessant ist, dass BT 2, BT 4 und BT 7 auch sehr ähnliche α-Verhältnisse von ca. 2,4 innehalten (siehe Tabelle 17), welches mit einer ähnlichen Solubilisierungskapazität korreliert.

Allgemein sind unter den Butronics ähnliche Trends zu beobachten wie bei Pluronics: Hydrophobere Butronics besitzen eine höhere Solubilisierungskapazität als weniger hydrophobe. So nimmt die Solubilisierung mit zunehmender EO-Kettenlänge ab, das heißt BT 1 > BT 2 > BT 3, wie auch bei BT 4 > BT 5 > BT 6. Dies lässt sich nachvollziehen, da durch kürzere EO-Ketten eine frühere Mizellbildung initiiert wird (vergleiche auch Abbildung 99). Dadurch sind mehr Mizellen vorhanden, die eine höhere Solubilisierung bewirken. Auch besitzt BT 7 mit der längsten PBuO Kette die höchste Solubilisierungskapazität – mit Ausnahme von BT 1, welches allerdings wie oben erwähnt jedoch nicht stabil ist.

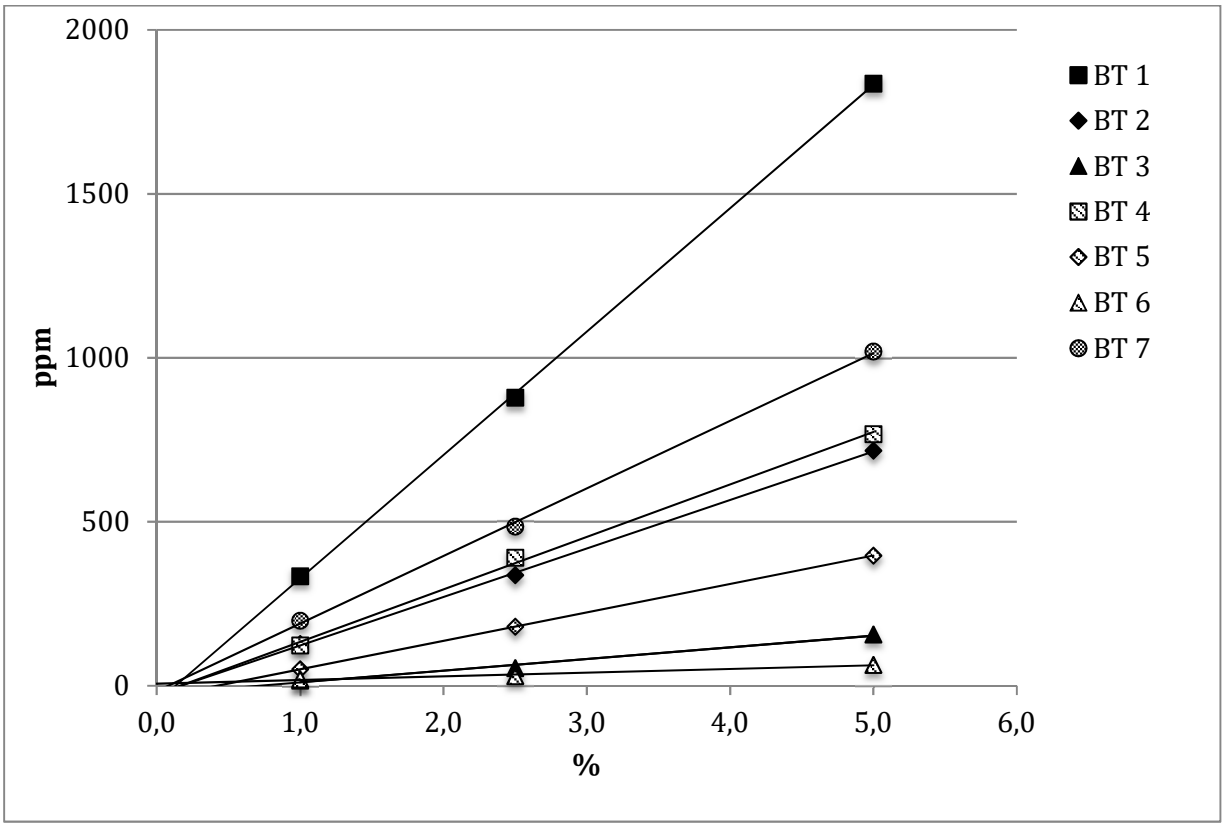


Abbildung 99: Solubilisierung von Fenofibrat in Abhängigkeit der Butronic-Konzentration.

In Abbildung 99 ist die Solubilisierung von Fenofibrat gegen die Butronic-Konzentration aufgetragen. Durch Extrapolation auf 0 ppm können die cmc-Werte der Butronics ermittelt werden, was auf eine mizellare Solubilisierung von Fenofibrat durch Butronics hinweist.

Die cmc-Werte sind in Tabelle 18 aufgelistet, wobei ersichtlich wird, dass mit steigender EO-Kettenlänge die cmc zunimmt. Lediglich die cmc von BT 6 konnte nicht ermittelt werden, was auf die generell sehr schlechte Solubilisierungskapazität zurückzuführen war: Vor allem der 1 %-Wert kann nicht genau ermittelt werden (~20 ppm), wodurch keine exakte Extrapolation möglich ist. In Abbildung 100 ist die Stoffmenge von solubilisiertem Fenofibrat pro mol Butronics für die Butronic BT 1-7 dargestellt.

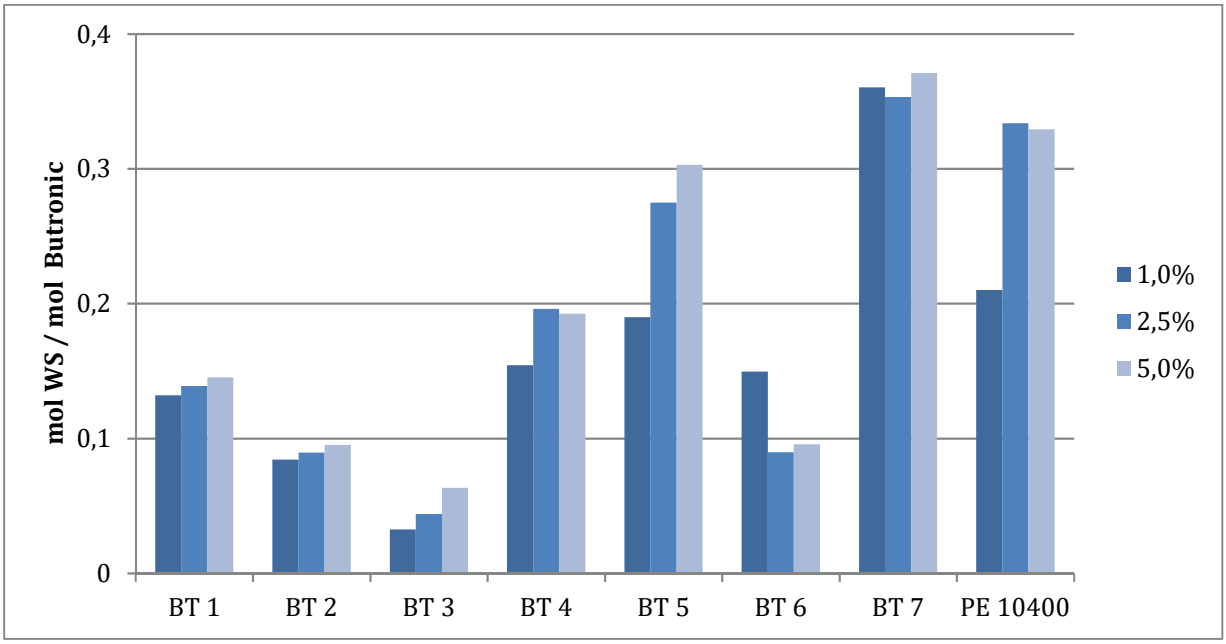


Abbildung 100: Solubilisierung von mol Fenofibrat pro mol Butronic.

Für jedes Butronic wird bei den drei eingesetzten Butronic-Konzentrationen (1,0; 2,5; und 5 gew%) etwa die gleiche molare Solubilisierung erreicht. Geht man von einer mizellaren Solubilisierung aus, bedeutet das, dass mit zunehmender Solubilisator-Konzentration die Anzahl der Mizellen zunimmt, die Menge an solubilisiertem Wirkstoff pro Mizelle aber gleichbleibt. Bei BT 3, BT 5 und BT 6 weicht das Stoffmengenverhältnis bei 1 gew% Butronic zwar von den anderen beiden Werten (2,5 gew% und 5 gew%) ab, allerdings ist diese Abweichung auf die sehr geringen Mengen an solubilisiertem Wirkstoff (unter 50 ppm) zurückzuführen. Bei diesen geringen Mengen kann die Extrapolierung nicht mehr exakt durchgeführt werden, was ebenfalls zu einer Verfälschung oder Abweichung des Stoffmengenverhältnisses führt.

IV.3.1.2 Fluxapyroxad

Abbildung 101 zeigt die Solubilisierung von Fluxapyroxad durch Butronics bei drei verschiedenen Butronic-Konzentrationen (1, 2,5 und 5 gew%).

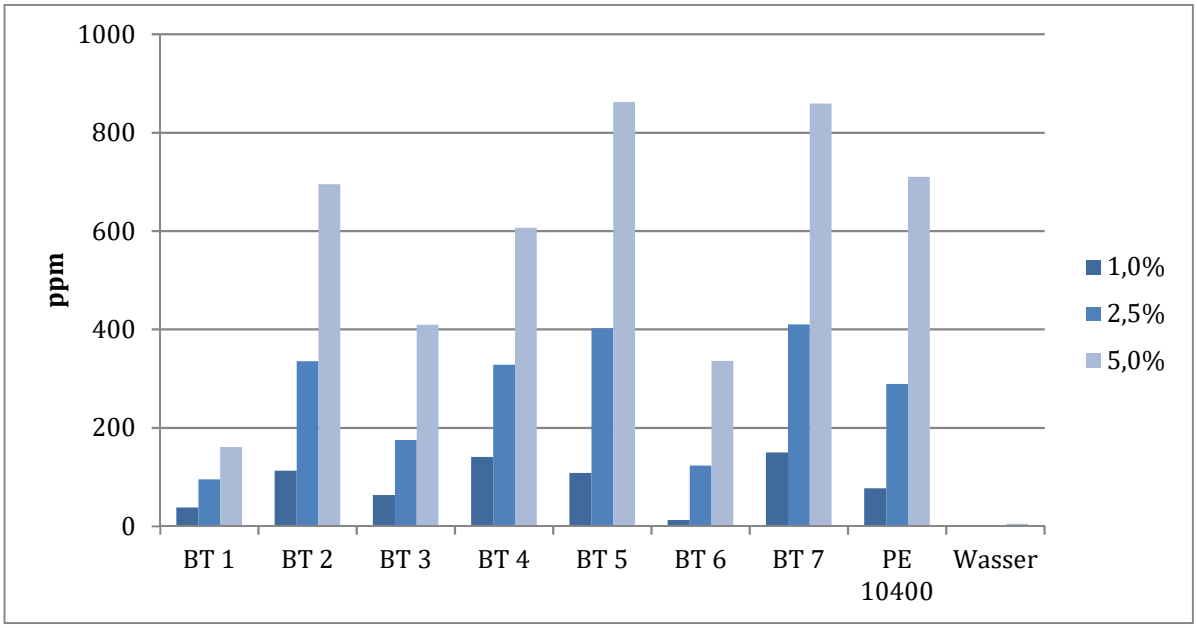


Abbildung 101: Solubilisierung von Fluxapyroxad durch Butronics.

Im Vergleich mit den Solubilisierungswerten von Fenofibrat (Abbildung 98) kann man für Fluxapyroxad einen anderen Trend und andere Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten. Vergleicht man jeweils die Solubilisierungskapazitäten der Butronics mit gleicher PBuO-Kettenlänge untereinander, so ergibt sich sowohl für Butronics mit 10 PBuO-Einheiten (BT 1-3) als auch für Butronics mit 20 PBUO-Einheiten (BT 4-6) derselbe Trend: BT 1 < BT 2 > BT 3 und BT 4 < BT 5 > BT 6. Während bei Fenofibrat die Solubilisierungskapazität mit abnehmendem PEO-Anteil der Butronics steigt, zeigt bei Fluxapyroxad jeweils das zweite Butronic aus der jeweiligen Reihe die höchste Solubilisierung. Offensichtlich führt eine zu hohe Hydrophobizität des Solubilisators bei der Solubilisierung von Fluxapyroxad ab einem gewissen Punkt zu einer Verschlechterung der Solubilisierung.

Betrachtet man die chemischen Strukturen von Fenofibrat und Fluxapyroxad unter dem Gesichtspunkt der **Fähigkeit zum Eingehen von Hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen**, so stellen sich deutliche Unterschiede heraus. Fenofibrat geht über seine aliphatische und aromatische Struktur hauptsächlich hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen ein (logP 5,3), sodass ein möglichst hydrophober Solubilisator zu der stärksten Wechselwirkung und damit zu der besten Solubilisierung führt. Fluxapyroxad hingegen beinhaltet neben aromatischen Gruppen eine hydrophile Pyrazolgruppe sowie eine hydrophile Amidbindung, sodass vor allem über die

Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen auch hydrophil-hydrophil-Wechselwirkungen eingegangen werden können (logP 3,1). Für eine intensive Wechselwirkung mit dem gesamten Wirkstoffmolekül Fluxapyroxad, muss ein Solubilisator somit sowohl hydrophobe als auch hydrophile Komponenten vereinen. Daher ist es nicht überraschend, dass eine ausgeglichene Balance zwischen hydrophilen und hydrophoben Ketten des Solubilisators bei Fluxapyroxad eine größere Rolle zu spielen scheint als bei Fenofibrat, wo der Trend weitgehend linear mit der Hydrophobizität steigt. Auch bei der Untersuchung von dem Solubilisatorsystem Pluronic/PPO in Kapitel III zeigte Fluxapyroxad im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen keine bessere Affinität zu hydrophoberen Homopolymeren als PPO (vergleiche III.3.2).

BT 5 und BT 7 stellen sich als die besten Solubilisatoren heraus. Hier werden leicht höhere Solubilisierungswerte im Vergleich zu Pluronic PE 10400 erreicht. Dass die Solubilisierungsleistung allerdings die von Pluronics PE 10400 nicht signifikant übersteigt, deckt sich mit dem im letzten Abschnitt erläuterten Struktur-Wirkungsbeziehungen. Bereits in Kapitel III.3.2 wurde beobachtet, dass bei Fluxapyroxad durch den Einsatz von hydrophoberen Solubilisatoren sowie Co-Solubilisatoren keine signifikante Solubilisierungserhöhung erreicht werden kann.

In Abbildung 102 wurde die Solubilisierung von Fluxapyroxad in Abhängigkeit der Butronic-Konzentration aufgetragen und extrapoliert.
Durch Extrapolation können die cmc-Werte der Butronics ermittelt werden (Tabelle 18), die wie bei Fenofibrat mit steigender EO-Kettenlänge zunehmen. Allgemein weisen sie eine gute Übereinstimmung mit den aus Fenofibrat erhaltenen Werten auf. Lediglich die cmc von BT 3 fällt kleiner aus, was auf einen Messfehler der Solubilisierung von Fenofibrat bei kleinen Konzentrationen zurückgeführt werden könnte, wie bereits oben diskutiert wurde.

Bei BT 1 und BT 4 allerdings erhält man durch die Extrapolation der Solubilisierungswerte auf y=0 nicht die cmc, sondern einen Schnittpunkt mit der y-Achse bei 12 bzw. 30 ppm. Diese Werte liegen nahe an der Wasserlöslichkeit von Fluxapyroxad (5 ppm). Dies ist ein Hinweis darauf, dass es sich hier um eine Solubilisierung in der Wasserphase handelt.

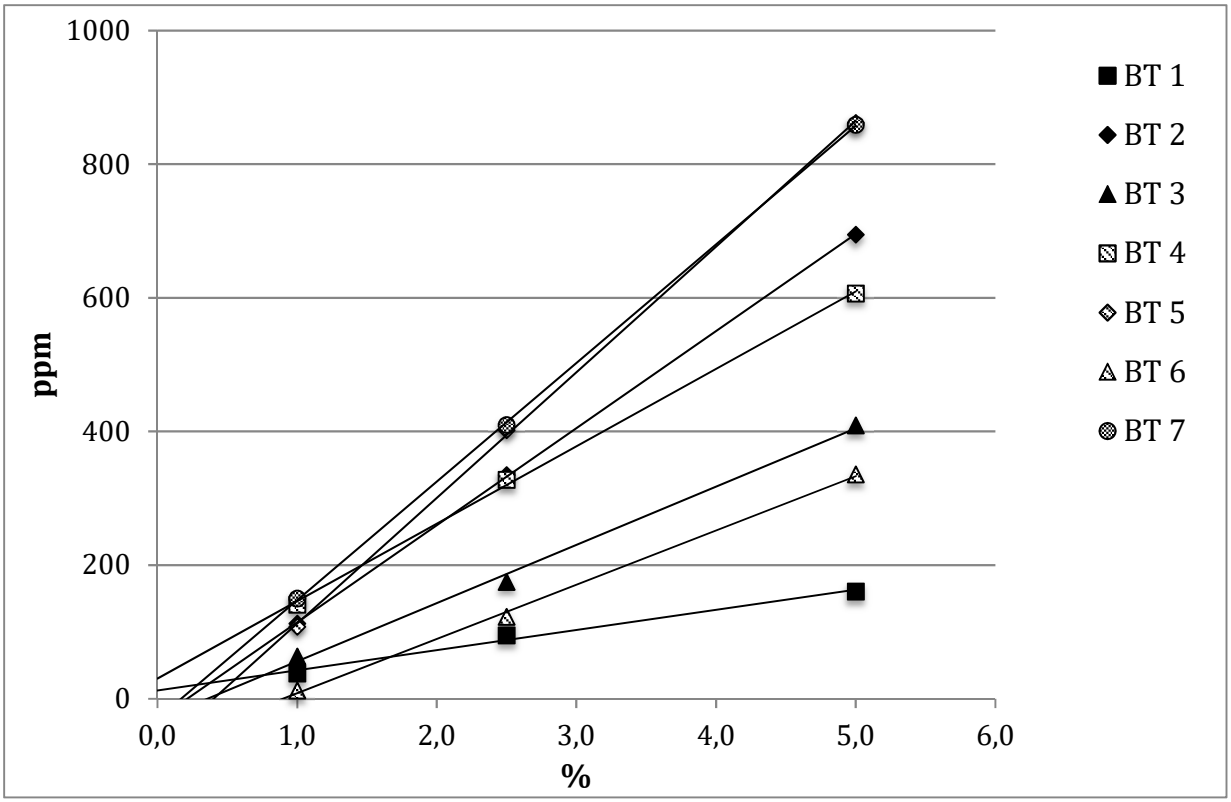


Abbildung 102: Solubilisierung von Fluxapyroxad in Abhängigkeit der Butronic-Konzentration.

Tabelle 18: cmc-Werte der Butronics durch Extrapolation der Solubilisierungswerte von Fenofibrat und Fluxapyroxad

	BT 1	BT 2	BT 3	BT 4	BT 5	BT 6	BT 7
cmc / gew% (Fenofibrat)	0,133	0,173	0,717	0,165	0,461	-	0,081
cmc / gew% (Fluxapyroxad)	-	0,212	0,357	-	0,401	0,897	0,168

In Abbildung 103 ist das Verhältnis der Stoffmenge von solubilisiertem Fluxapyroxad und der Stoffmenge der eingesetzten Butronics dargestellt (mol Fluxapyroxad pro mol Butronic).

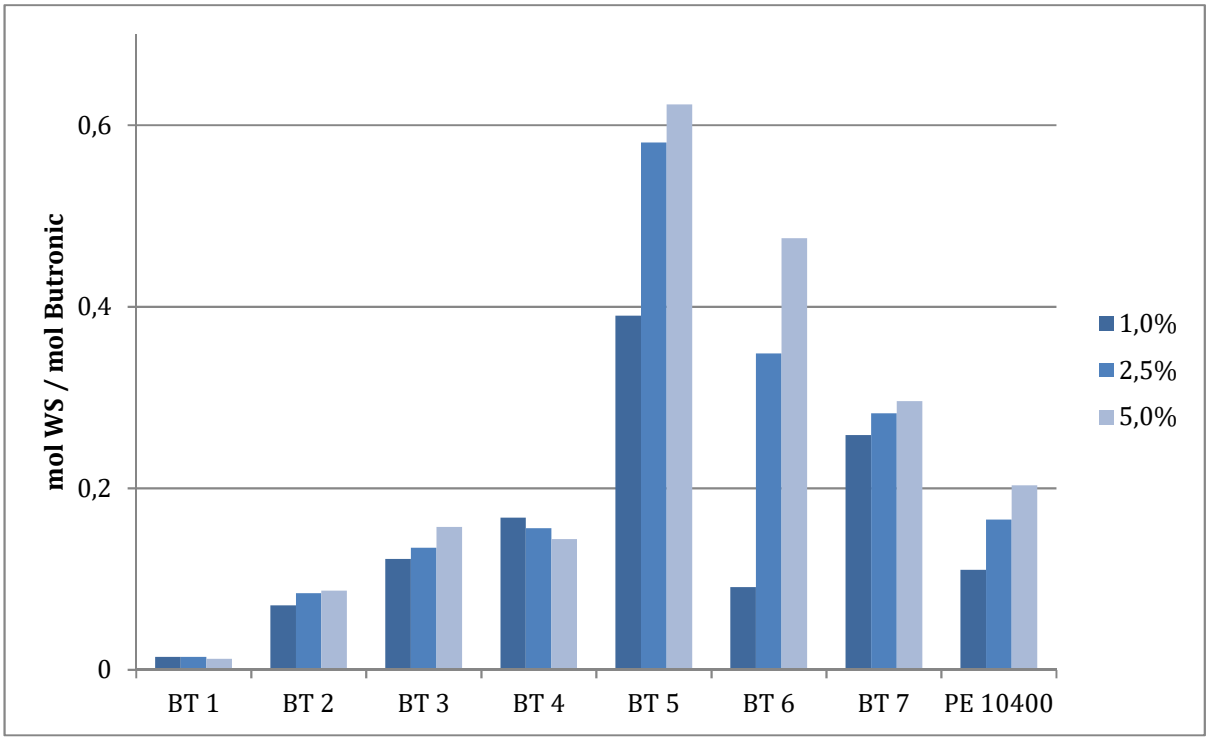


Abbildung 103 Solubilisierung von mol Fluxapyroxad pro mol Butronic.

Auch hier zeigt sich wie zuvor bei Fenofibrat, dass für jedes Butronic bei den drei eingesetzten Butronic-Konzentrationen (1,0; 2,5; und 5 gew%) annähernd die gleiche molare Solubilisierung erreicht wird. Geht man von einer mizellaren Solubilisierung aus, bedeutet das, dass mit zunehmender Solubilisator-Konzentration die Anzahl der Mizellen zunimmt, die Menge an solubilisiertem Wirkstoff pro Mizelle aber gleichbleibt. Bei BT 5 und BT 6 weicht das Stoffmengenverhältnis bei 1 gew% Butronic zwar von den anderen beiden Werten (2,5gew% und 5 gew%) ab, allerdings ist diese Abweichung auf die sehr geringen Mengen an solubilisiertem Wirkstoff (unter 50 ppm) zurückzuführen.

IV.3.1.3 Solubilisierung von Isoproturon

In Abbildung 104 ist die Solubilisierung von Isoproturon durch Butronics bei drei verschiedenen Konzentrationen (1, 2,5 und 5 gew%) dargestellt.

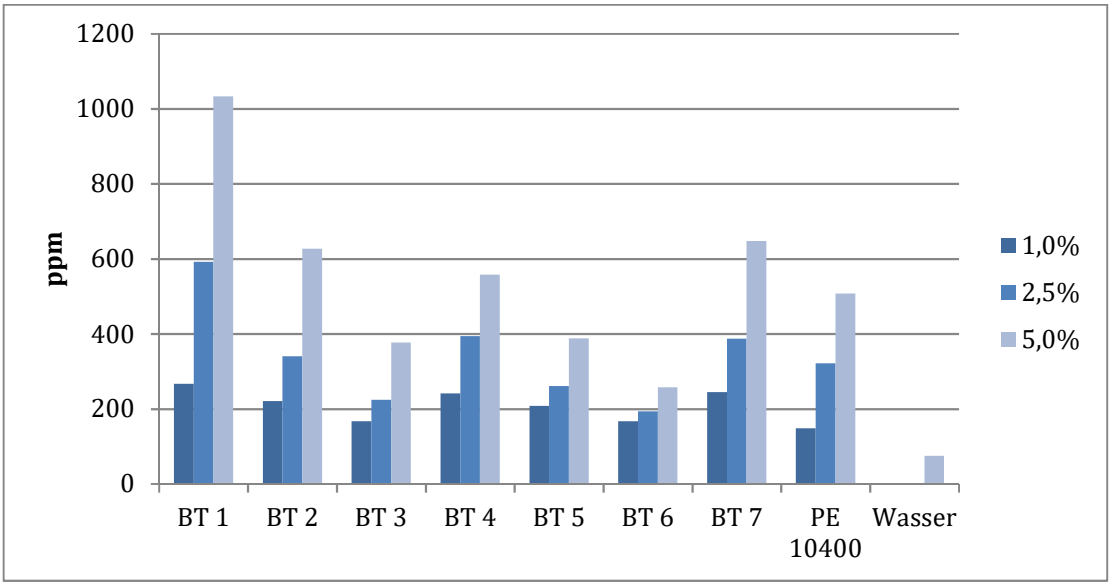


Abbildung 104: Solubilisierung von Isoproturon durch Butronics.

Mit dem Einsatz von BT 1, BT 2, BT 4 und BT 7 werden bei Isoproturon höhere Solubilisierungswerte im Vergleich zu Pluronic PE 10400 erreicht. Vor allem BT 1 sticht mit einer besonders hohen Solubilisierungskapazität hervor. Jedoch liegt hier, wie oben bereits diskutiert, keine stabile Lösung vor, sodass die Solubilisierungskapazität mit Vorbehalt diskutiert werden muss. Ähnlich wie bei Fenofibrat kann man hier beobachten, dass BT 2, BT 4 und BT 7 ähnliche Solubilisierungskapazitäten aufweisen, obwohl sie unterschiedliche PBuO-Kettenlängen (10, 20, bzw. 30 PBuO-Einheiten) tragen. Dies könnte wie auch bei Fenofibrat auch die ähnlichen α-Werte (siehe Tabelle 16) zurückzuführen sein, welche es Maß für die relative Hydrophobizität darstellen.

Ähnlich wie bei Fenofibrat erkennt man den Trend der besseren Solubilisierung durch hydrophobere Butronics. So nimmt die Solubilisierung mit kürzeren EO-Ketten bzw. kleinerem EO-Anteil zu: BT 1 > BT 2 > BT 3 und BT 4 > BT 5 > BT 6. Dieser Trend weist auf eine steigende Mizell-Anzahl mit steigender Hydrophobizität hin. Die Solubilisierung von Isoproturon zeigt somit einerseits eine Abhängigkeit von der Mizellanzahl, andererseits fallen die Unterschiede zwischen den einzelnen Butronics nicht so groß aus wie bei Fenofibrat. Auch hat die Erhöhung der Butronic-Konzentration bei Isoproturon einen weniger ausgeprägten Effekt im Vergleich zu der Solubilisierung von Fenofibrat. Diese Ergebnisse deuten auf einen ähnlichen Solubilisierungsmechanismus hin, der schon mit Pluronics zu beobachten war (vergleiche Kapitel II.5): Isoproturon scheint sowohl innerhalb als auch außerhalb der Mizelle solubilisiert zu werden.

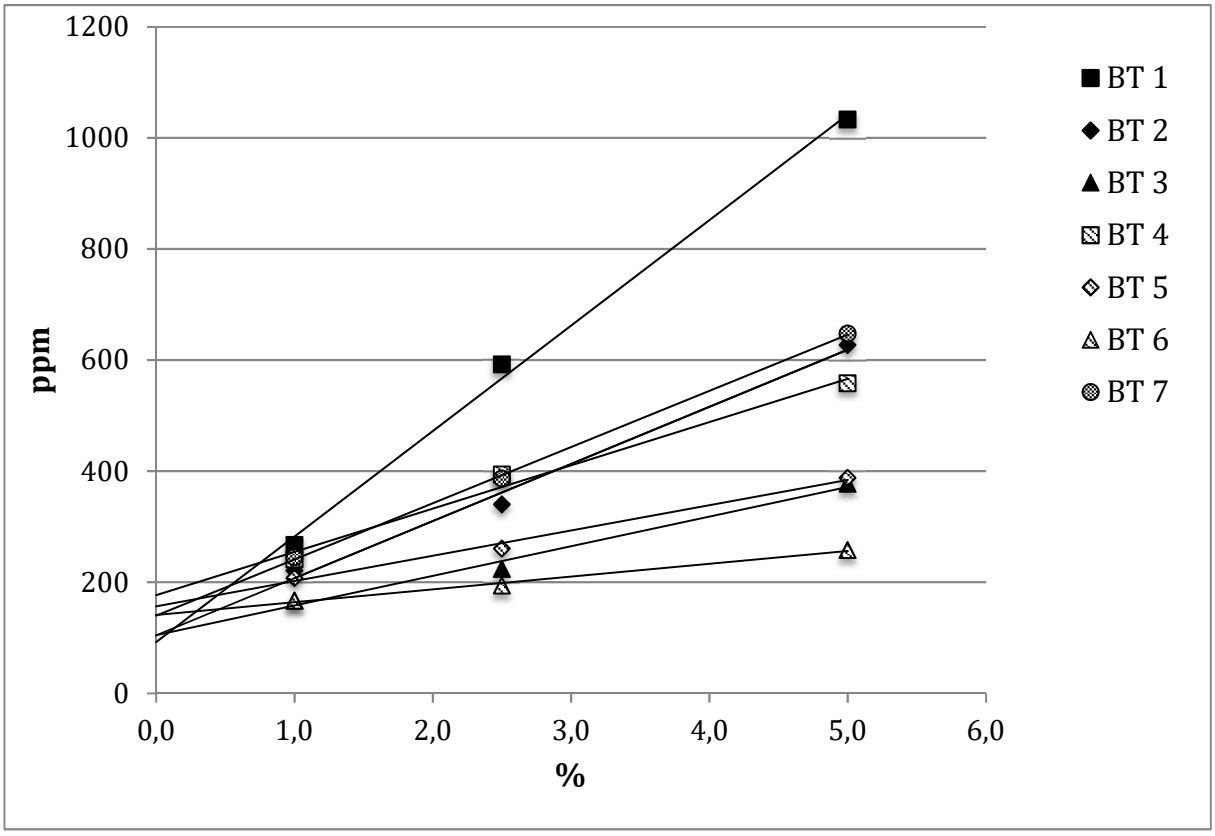


Abbildung 105:Solubilisierung von Isoproturon in Abhängigkeit der Butronic-Konzentration.

Durch die Betrachtung der Solubilisierungswerte in Abhängigkeit von der Butronic-Konzentration (Abbildung 105) kann wiederum durch Extrapolation auf 0 % Butronic die Wasserlöslichkeit von Isoproturon bestimmt werden, die in Tabelle 19 zusammengefasst sind und höher liegen als die tatsächliche Wasserlöslichkeit (75 ppm). Diese Abweichung weist darauf hin, dass die Solubilisierung von Isoproturon teilweise durch Butronic-Mizellen beeinflusst wird.

Tabelle 19: Wasserlöslichkeit von Isoproturon aus Extrapolation

	Wasserlöslichkeit aus Extrapolation /ppm
BT 1	92
BT 2	105
BT 3	105
BT 4	177
BT 5	156
BT 6	141
BT 7	140

Bei der Betrachtung der molaren Solubilisierungswerte von Isoproturon (Abbildung 106) erkennt man, dass BT 6 mit dem höchsten Molekulargewicht die beste Solubilisierungskapazität, was darauf hindeutet, dass die bloße Anwesenheit des Polymers eine Solubilisierung bewirkt, die unabhängig von der Konzentration und Beschaffenheit des Polymers ist. Auch die Tatsache, dass mit steigender Butronic-Konzentration weniger solubilisiert wird, spricht für diese Annahme und wurde bereits bei der Solubilisierung mit Pluronics (II.4.2) beobachtet.

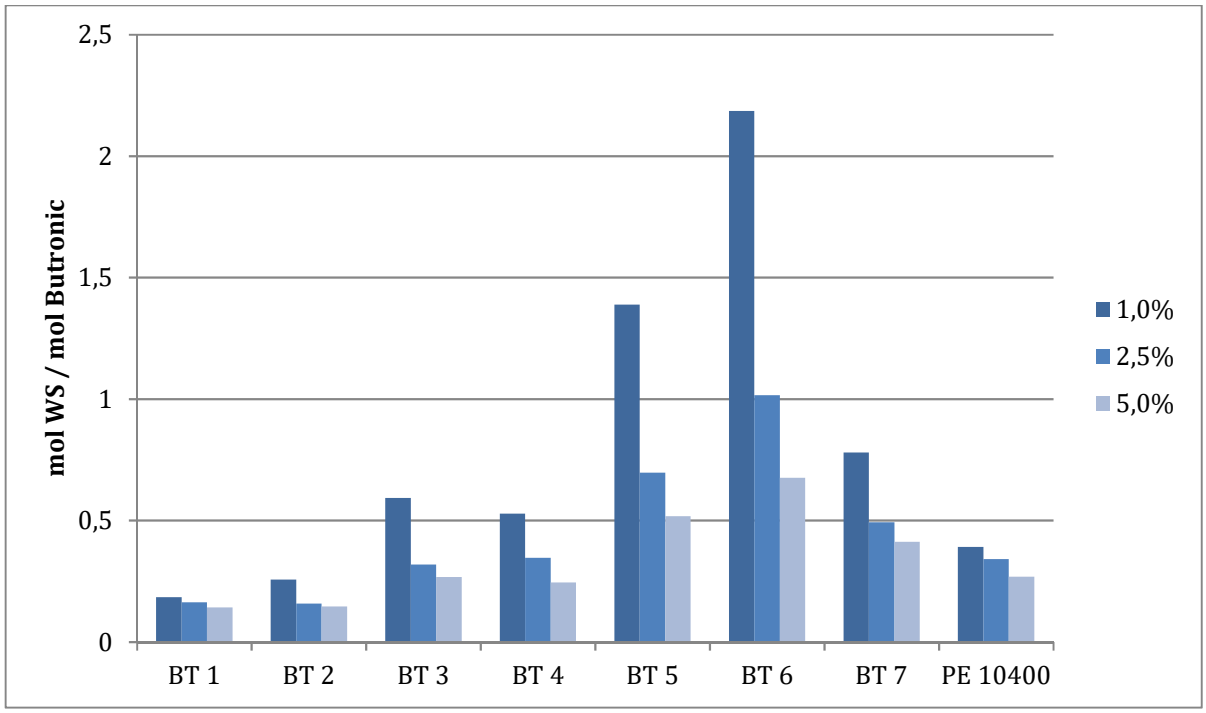


Abbildung 106: Solubilisierung von mol Isoproturon pro mol Butronic.

IV.3.1.4 Solubilisierung von Carbamazepin

Abbildung 107 zeigt die Solubilisierung von Carbamazepin durch Butronics. Wie bei den Pluronics, zeigt die Struktur der verschiedenen Butronic-Solubilisatoren wenig spezifische Auswirkung auf die Solubilisierung von Carbamazepin. Dennoch lässt sich wie bei den anderen Wirkstoffen die Tendenz erkennen, dass mit hydrophoben Butronics eine höhere Solubilisierung erreicht wird (mit Ausnahme von BT 1). Carbamazepin scheint also durch Butronics nicht ausschließlich mizellar solubilisiert zu werden. BT 2 und BT 7 zeigen dabei die höchsten Werte, die nahe an der Solubilisierung mit PE 10400 liegen. Es wird somit durch die hydrophobere Kette der Butronics im Gegensatz zu Pluronics keine bessere Solubilisierung erreicht. Im Hinblick auf die Ergebnisse aus Kapitel II.3.2 ist dies jedoch nicht überraschend, da Carbamazepin auch bei Pluronics sowie Homopolymer-Cosolubilisatoren keine bessere Wechselwirkung bzw. Solubilisierung mit hydrophoberen Komponenten zeigte.

Die Struktur von Carbamazepin spielt dabei sicherlich eine wesentliche Rolle. Die Anwesenheit einer polaren Amidgruppe, die Tendenzen zur Ausbildung von Wasserstockbrückenbindungen besitzt, stellt die hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Gruppen des Carbamazepin-Moleküls und den hydrophoben Ketten der Solubilisatoren in den Hintergrund. Ein Trend der besseren Solubilisierung durch hydrophobere Ketten wurde daher weder bei Pluronics noch bei Butronics beobachtet.

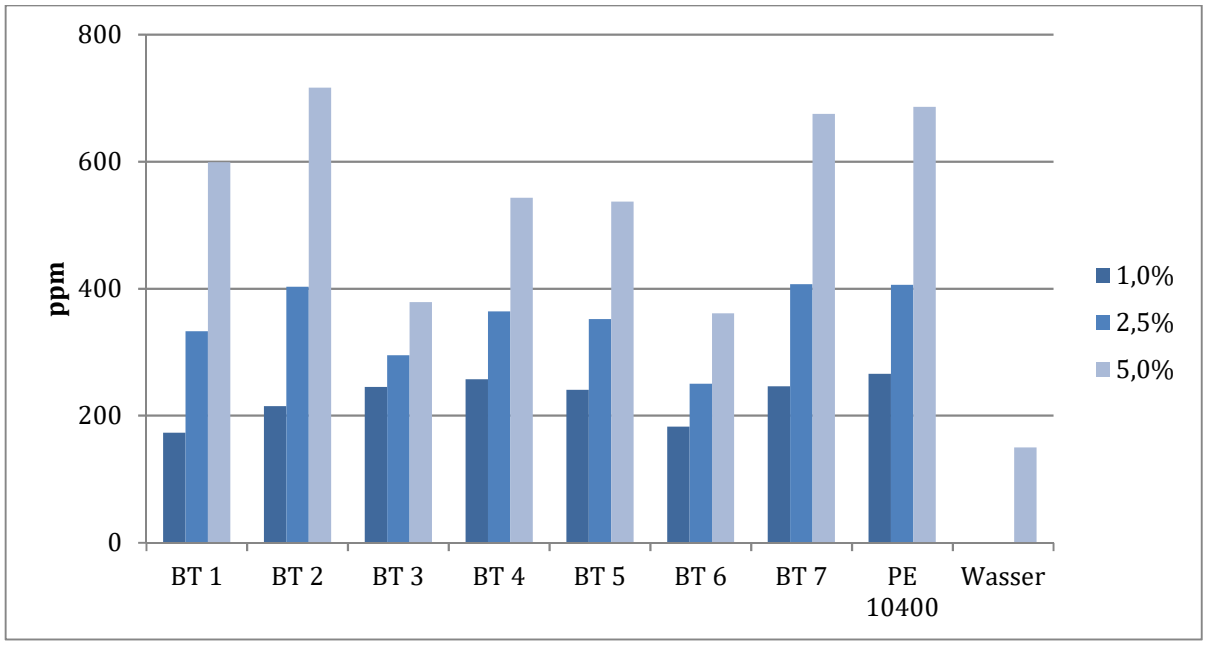


Abbildung 107: Solubilisierung von Carbamazepin durch Butronics.

Durch die Extrapolation der Solubilisierungsergebnisse auf 0 % Butronic-Konzentration erhält man die Wasserlöslichkeit von Carbamazepin (siehe Tabelle 20). Die so ermittelten Werte stimmen gut mit der Wasserlöslichkeit von Carbamazepin (150 ppm) überein. Dies deutet zum wiederholten Mal darauf hin, dass Carbamazepin durch die bloße Anwesenheit der Polymers solubilisiert wird und fast keine Wechselwirkungen mit den Butronic-Mizellen zeigt.

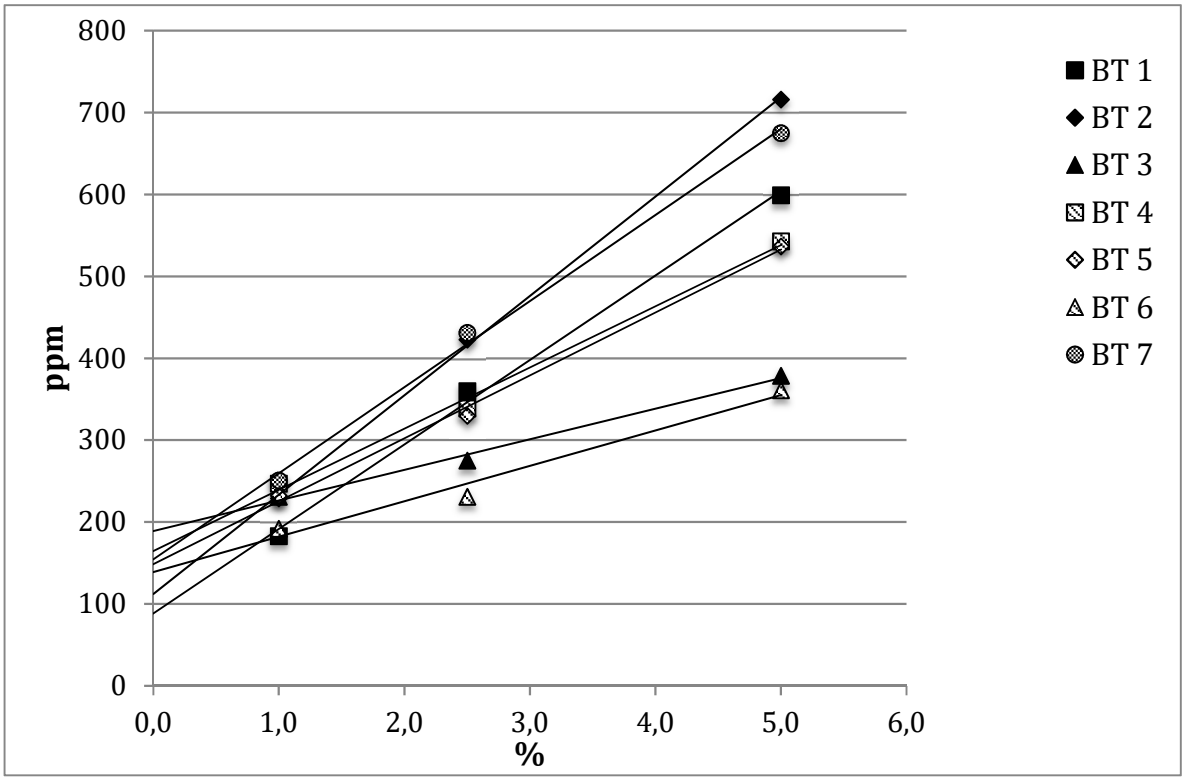


Abbildung 108: Solubilisierung von Carbamazepin in Abhängigkeit der Butronic-Konzentration.

Tabelle 20: Wasserlöslichkeit Carbamazepin aus Extrapolation

	Wasserlöslichkeit aus Extrapolation /ppm
BT 1	88
BT 2	112
BT 3	189
BT 4	165
BT 5	149
BT 6	139
BT 7	154

Die molaren Solubilisierungswerte aus Abbildung 109 zeigen, dass mit Butronics mit größeren Molekulargewichten auch höhere Solubilisierungskapazitäten pro mol erreicht werden. Dies spricht weiterhin für die Vermutung, dass Carbamazepin durch die Anwesenheit des Polymers solubilisiert wird und zwar unabhängig von der Konzentration und Struktur der Butronics. Auch erkennt man hier erneut, dass die Solubilisierung mit steigender Butronic-Konzentration abnimmt, welches ein weiteres Indiz für eine nicht mizellare Solubilisierung darstellt.

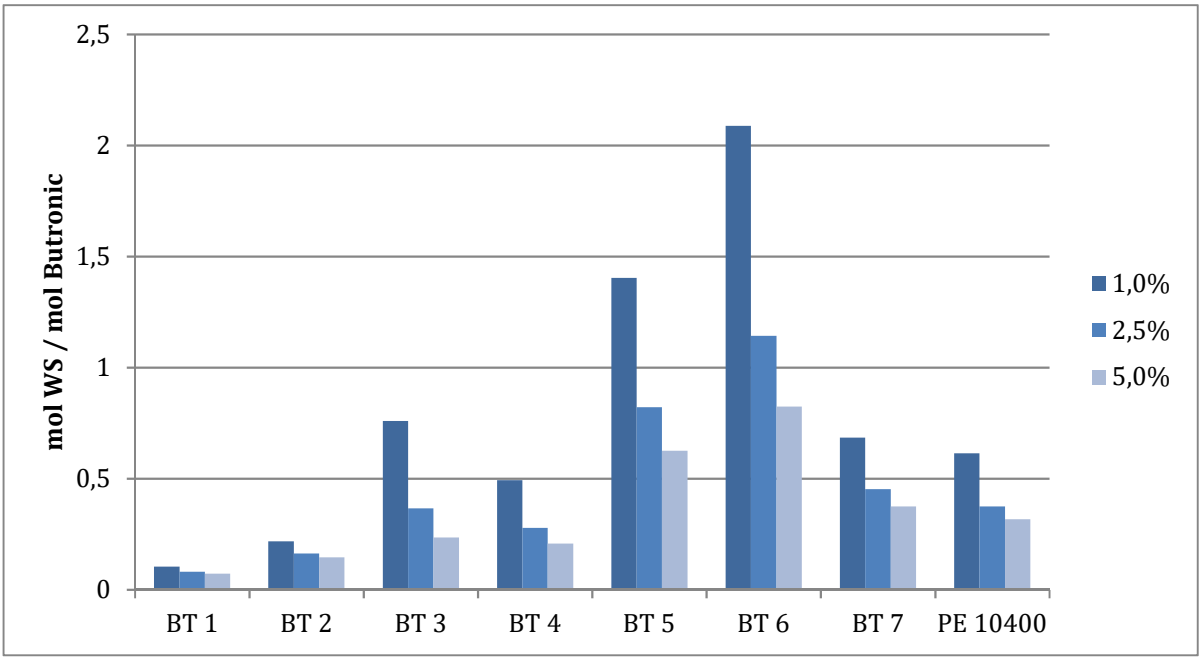


Abbildung 109: Solubilisierung von mol Carbamazepin pro mol Butronic.

IV.3.1.5 Molare Solubilisierung der Butronics im Vergleich mit Pluronics

Um die Solubilisierung pro hydrophober Einheit (BuO-Stoffmengeneinheit) zu bestimmen, wurde die jeweilige Wirkstoffmenge gegen die BuO-Stoffmenge aufgetragen (Abbildung 110 - Abbildung 113, vergleiche Kapitel III.3.1). Dies wurde für die Butronics mit einer BuO-Kettenlänge von 10, 20 und 30 Einheiten und den jeweils kürzesten EO-Ketten durchgeführt (BT 2, BT 4 und BT 7), da hier die höchsten Solubilisierungswerte gemessen wurden. Aus den Steigungen der Fitgeraden lassen sich die Solubilisierungswerte pro BuO-Stoffmengenheinheit bestimmen, die in Tabelle 21 zusammengefasst sind. Für einen Vergleich mit PO wurden die Werte für Pluronic PE 10400 aus Tabelle 14 hinzugezogen.

Alle vier Wirkstoffe zeigen mit Butronics eine deutlich bessere molare Solubilisierung als bei Pluronics. Die Tatsache, dass Butronics keine eindeutig höhere Solubilisierung pro gew % zeigt, ist somit auf die verhältnismäßig langen PEO-Ketten zurückzuführen, welche für die Stabilisierung der Butronic-Systeme notwendig sind und das Gesamt-Molekulargewicht erhöhen. Für den Wirkstoff Carbamazepin, welcher bisher keine stärkeren Wechselwirkungen zu hydrophoberen Homopolymeren als PPO gezeigt hat (III. 3.2), bedeutet dieses Ergebnis, dass eine bessere Interaktion zwischen Wirkstoff und Butronic-Mizellen stattfinden muss.

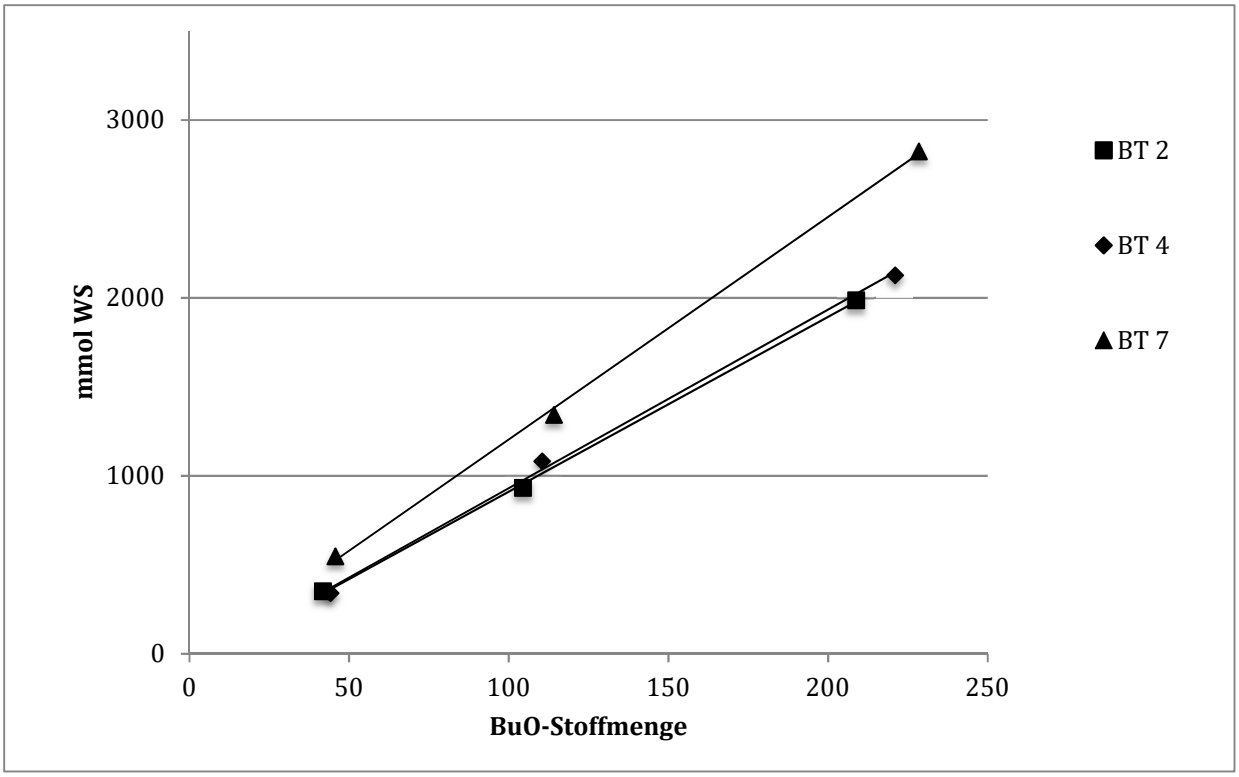


Abbildung 110: Solubilisierung von mol Fenofibrat in Abhängigkeit von der BuO Stoffmenge.

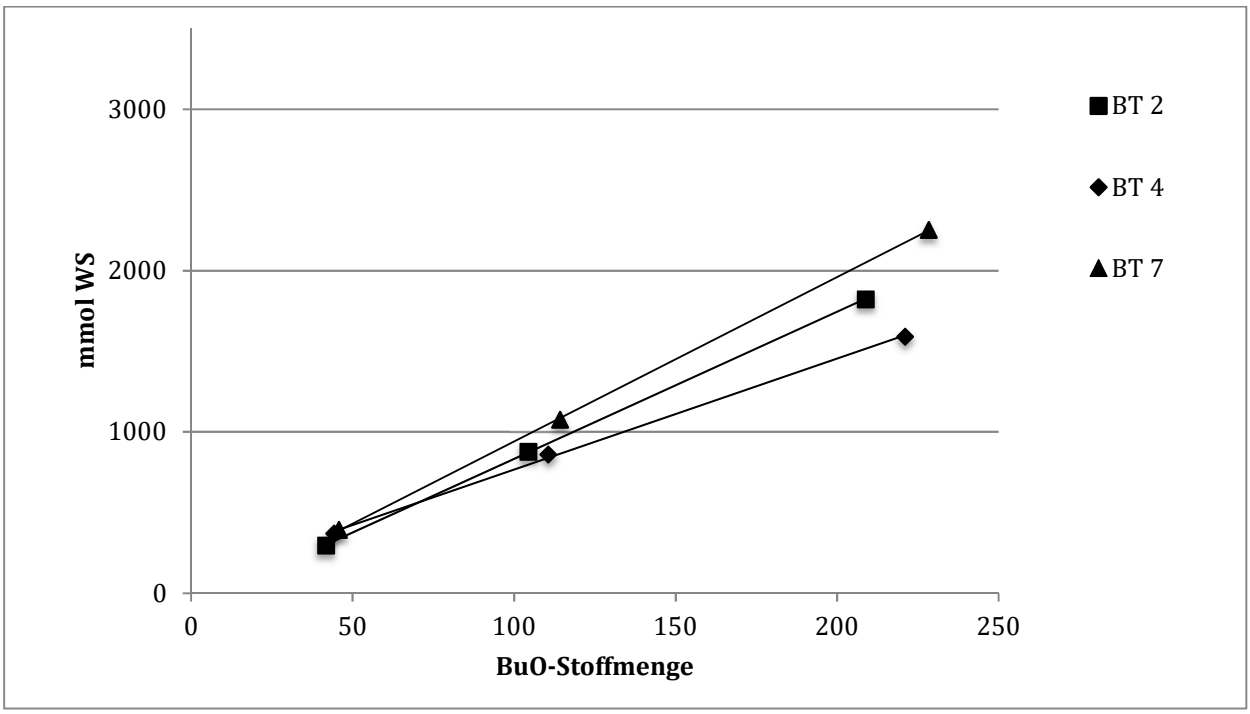


Abbildung 111: Solubilisierung von mol Fluxapyroxad in Abhängigkeit von der BuO Stoffmenge.

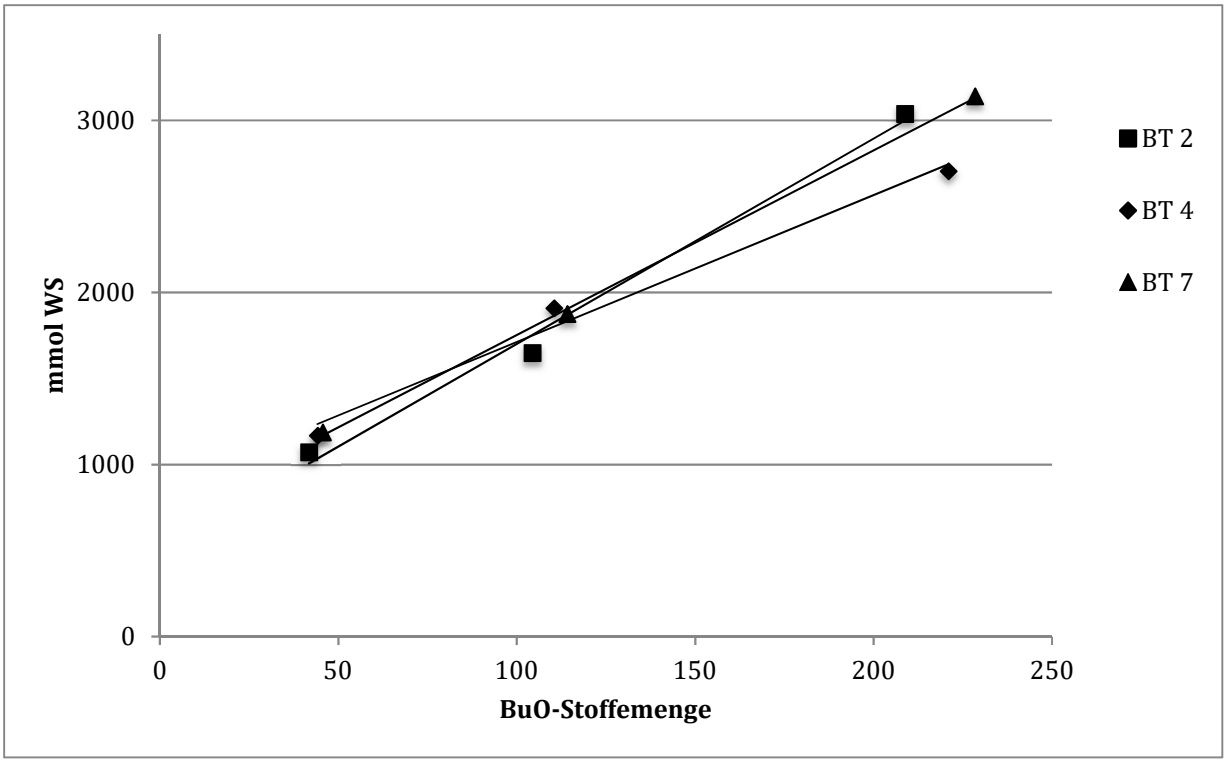


Abbildung 112: Solubilisierung von mol Isoproturon in Abhängigkeit von der BuO Stoffmenge.

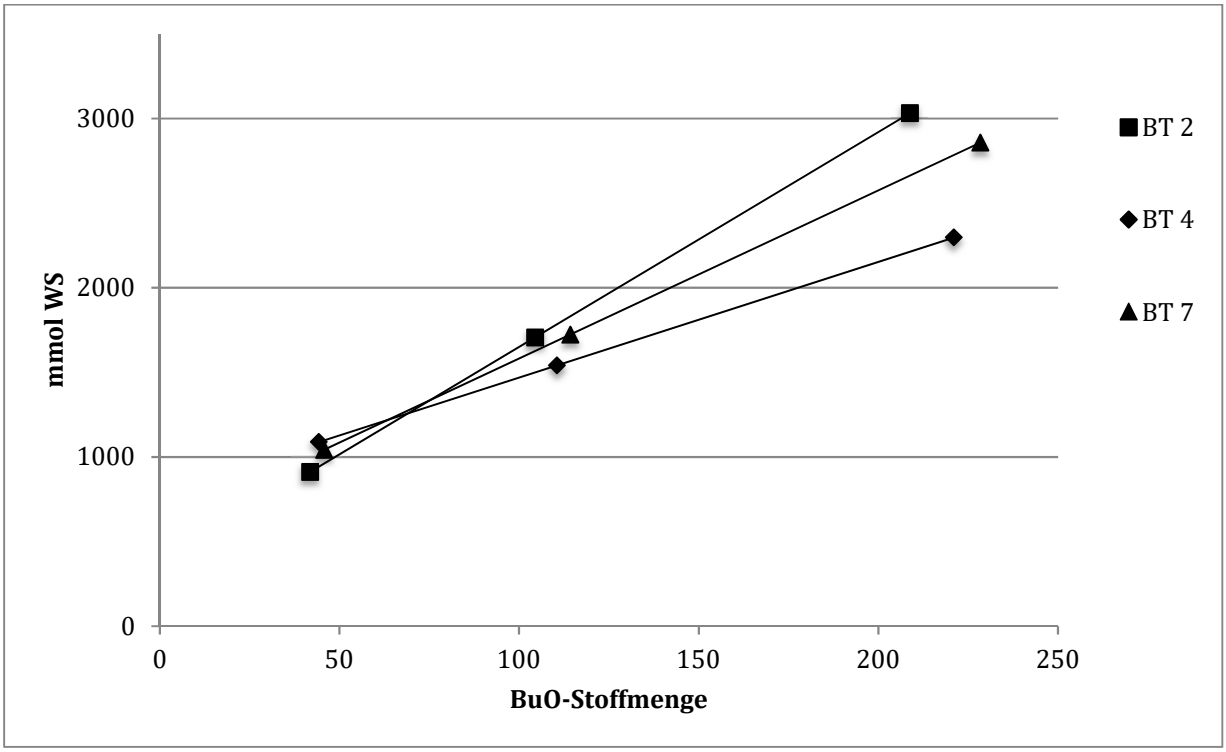


Abbildung 113: Solubilisierung von mol Carbamazepin in Abhängigkeit von der BuO Stoffmenge.

Tabelle 21: Solubilisierte Wirkstoffmenge pro BuO-Stoffmengeneinheit im Vergleich zu pro PO-Stoffmengeneinheit

	Solubilisierung mol WS pro BuO-n-Einheit (BT 2)	Solubilisierung mol WS pro BuO-n-Einheit (BT 4)	Solubilisierung mol WS pro BuO-n-Einheit (BT 7)	Solubilisierung mol WS pro PO-n-Einheit (PE 10400)
Fenofibrat	9,82	10,04	12,51	6,35
Fluxapyroxad	9,13	6,88	10,19	4,07
Isoproturon	11,94	8,54	10,73	4,17
Carbamazepin	12,70	6,84	9,94	4,36

IV.3.2 Solubilisierungsmechanismen von Butronics

IV.3.2.1 Strukturuntersuchung mit SANS

Die Solubilisierungsstudien, die im vorangehenden Kapitel beschrieben werden, zeigten, dass BT 4 das hydrophobste Butronic ist, welches in wässriger Phase stabil ist. Um Butronic BT 4 als Solubilisator näher zu untersuchen, wurden Charakterisierungen der mizellaren Strukturen mit Hilfe von SANS durchgeführt.

Die Streukurven von BT 4 in den verwendeten Konzentrationen 1; 2,5 und 5 gew% zeigen einen für sphärische Partikel charakteristischen Verlauf (Abbildung 114). Es wurden reine Mizellen sowie die zwei Wirkstoffe Fenofibrat und Carbamazepin untersucht. Zur Beschreibung wurde das Modell von Kern-Schale-Partikeln mit dem Strukturfaktor harter Kugeln herangezogen. Daraus erhält man, unabhängig von der Polymerkonzentration und Anwesenheit von Wirkstoff, Mizellen mit einem Kernradius von 4 nm und einer Schalendicke von weiteren 4 nm, was anhand der identischen Kurvenverläufe im mittleren q-Bereich ersichtlich wird.

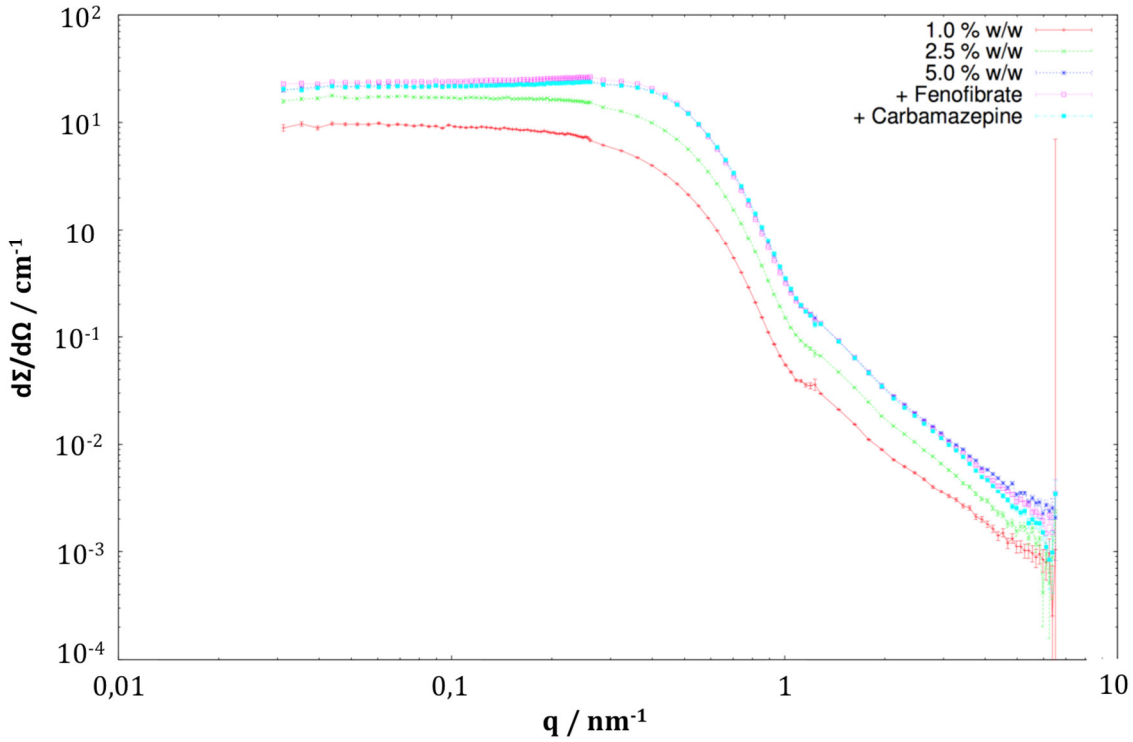


Abbildung 114: Streukurven Butronic BT4 5gew% mit und ohne Wirkstoff.

Carbamazepin hat keinen Effekt auf die Streukurve und scheint somit auch nicht mit der Mizelle zu interagieren, was bereits bei Auswertung der Solubilisierungsergebnisse vermutet wurde.
Fenofibrat bewirkt eine Erhöhung der Intensität ohne dabei die Dimensionen der Mizelle zu verändern. Das bedeutet, dass sich Fenofibrat in Mizellen eingelagert wird und dabei Wasser verdrängt, was zu einem erhöhten Kontrast führt. Bei Fenofibrat finden wir also erneut mizellare Solubilisierung vor, was anhand der großen Abhängigkeit der Solubilisierung von der Struktur der Butronics im vorigen Kapitel bereits angenommen wurde.

IV.3.2.2 Wirkstoff-Lokalisierung durch PFG-NMR-Spektroskopie

Zur Lokalisierung des Wirkstoffs innerhalb von Butronic-Lösungen wurde PFG-NMR-Spektroskopie herangezogen. Die Messungen wurden wie zuvor auf das System Wirkstoff/BT 4 beschränkt. Wie für Pluronic in den Kapiteln II.4.4.2 und II.3.4 wurde der Abfall der Signalintensität für BT4 bei δ~3,9-3,1 ppm gemessen, um die Diffusion der Methylen- und Methingruppen zu detektieren. Für die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten der Wirkstoffe wurde bei einer chemischen Verschiebung im aromatischen Bereich (δ~8-7 ppm) gemessen. Die erfassten Daten wurden erneut über eine bi-exponentielle Funktion ($I(B) = a_1 e^{-D_1 B} + a_2 e^{-D_2 B}$) gefittet. Die daraus

erhaltenen Diffusionskoeffizienten sind in Tabelle 22 zusammengefasst. Die Proben bestehen jeweils aus wässrigen 5 %igen BT 4-Lösungen mit Wirkstoff gesättigt.

Für BT4 erhält man einen schnellen Diffusionskoeffizienten $1{,}8 \cdot 10^{-10} m^2/s$, der den Unimeranteil repräsentiert, sowie einen kleineren Wert $2{,}1 \cdot 10^{-11} m^2/s$, der langsam diffundierenden Mizellen zuzuordnen ist. Dabei befindet sich der größte Anteil der BT4-Moleküle in Mizellform (84 %).

Fenofibrat besitzt einen Diffusionskoeffizienten von $2{,}6 \cdot 10^{-11}\ m^2/s$, der somit in der gleichen Größenordnung wie der von Mizellen liegt (Abbildung 115). Fenofibrat befindet sich somit innerhalb der Mizellen, was auch auf Basis der Solubilisierungsergebnisse und SANS-Messungen vermutet wurde.

Fluxapyroxad besitzt einen Diffusionskoeffizienten von $5{,}0 \cdot 10^{-11}\ m^2/s$. Dieser Wert liegt zwischen dem Diffusionskoeffizienten von Unimer und Mizellen (Abbildung 116). Das könnte auf geringere Wechselwirkungen zu PBuO zurückgeführt werden, sodass es zu einem Austausch des Wirkstoffs zwischen Mizelle und der Wasserphase kommt; also ähnlich wie bei Carbamazepin in Pluronic-Systemen, nur mit dem Gleichgewicht mehr auf der Mizellseite. In den vorigen Kapiteln wurde die Struktur von Fluxapyroxad im Zusammenhang mit hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen bereits diskutiert. Dass die Wechselwirkungen nicht so stark sind wie etwa bei Fenofibrat wurde ebenfalls beobachtet. Der gemessene Diffusionskoeffizient wäre somit ein Mittelwert aus langsamen und schnellen Komponenten. Diese Theorie wird auch durch die Solubilisierungsergebnisse gestützt, wo Fluxapyroxad durch Butronics mit hohem PBuO-Anteil keine gute Solubilisierung aufweist.

Isoproturon (Abbildung 117) und Carbamazepin (Abbildung 118) diffundieren mit $1{,}0 \cdot 10^{-10}\ m^2/s$ bzw. $1{,}5 \cdot 10^{-10}\ m^2/s$ deutlich schneller als Butronic-Mizellen und befinden sich in der Größenordnung der Butronic-Unimere. Damit liegen diese Wirkstoffe nicht innerhalb der Mizelle und es wird angenommen, dass ein schneller Austausch zwischen Wasserphase und Mizellen stattfindet. Auch kann davon ausgegangen werden, dass zusätzlich Wirkstoff an Butronic-Unimer angebunden vorliegt. Auf einen solchen Solubilisierungsmechanismus wiesen bereits die Solubilisierungsexperimente sowie die PFG-Messungen mit Pluronics hin.

Tabelle 22: Diffusionskoeffizienten in 5%iger BT4-Lösung

	$\mathbf{D}/\ m^2/s$
Butronic BT4	$1{,}8 \cdot 10^{-10}$ (16%)/ $2{,}1 \cdot 10^{-11}$ (84%)
Fenofibrat	$2{,}6 \cdot 10^{-11}$
Fluxapyroxad	$5{,}0 \cdot 10^{-11}$
Isoproturon	$1{,}0 \cdot 10^{-10}$
Carbamazepin	$1{,}5 \cdot 10^{-10}$

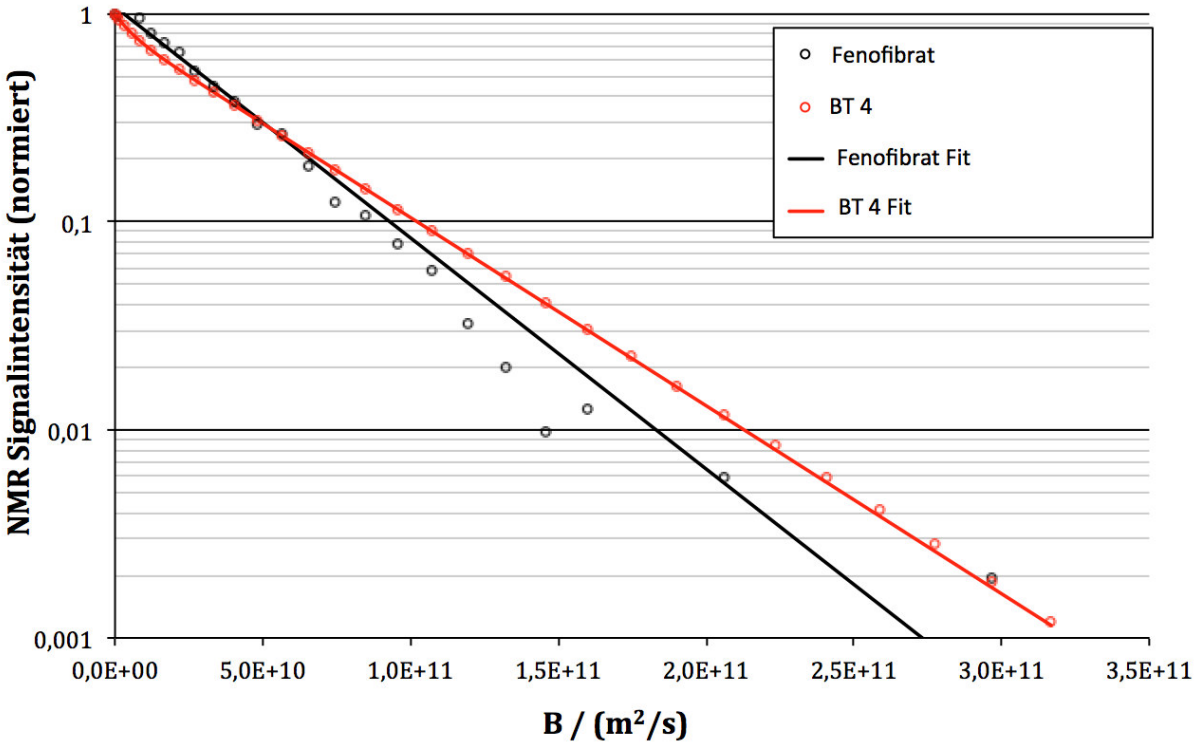


Abbildung 115: NMR-Signal-Abfall Fenofibrat im BT 4-System.

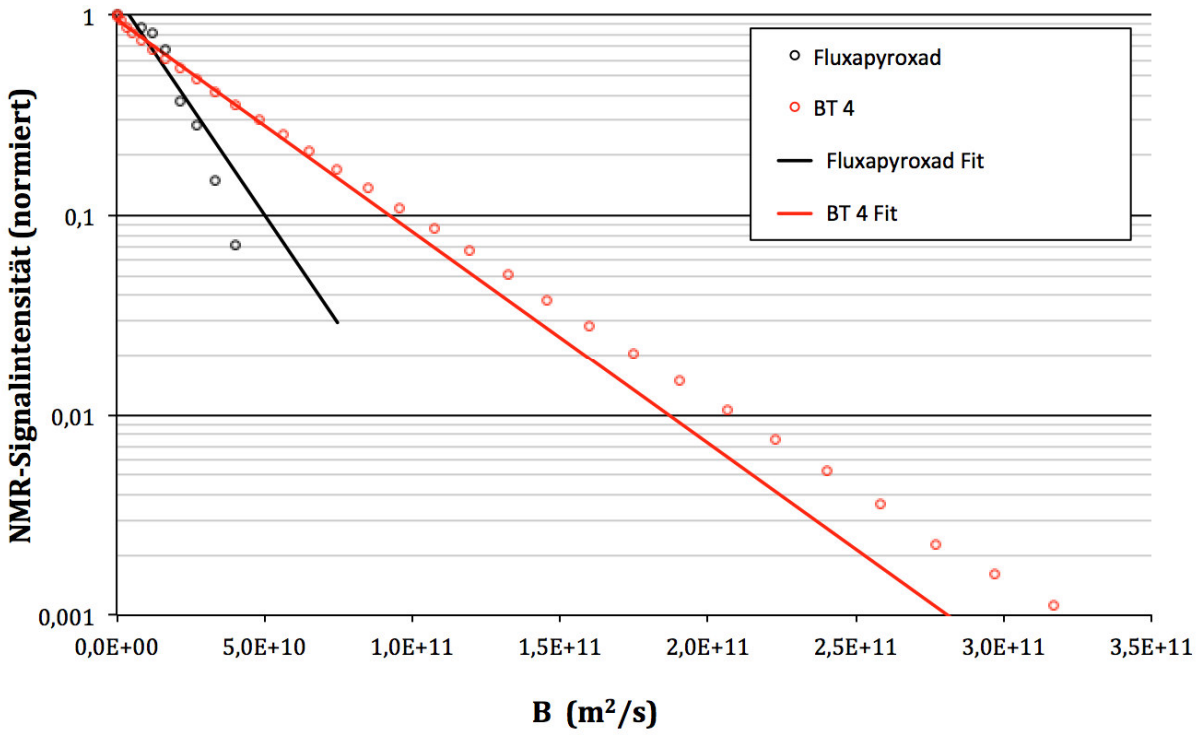


Abbildung 116: NMR-Signal-Abfall Fluxapyroxad im BT 4-System.

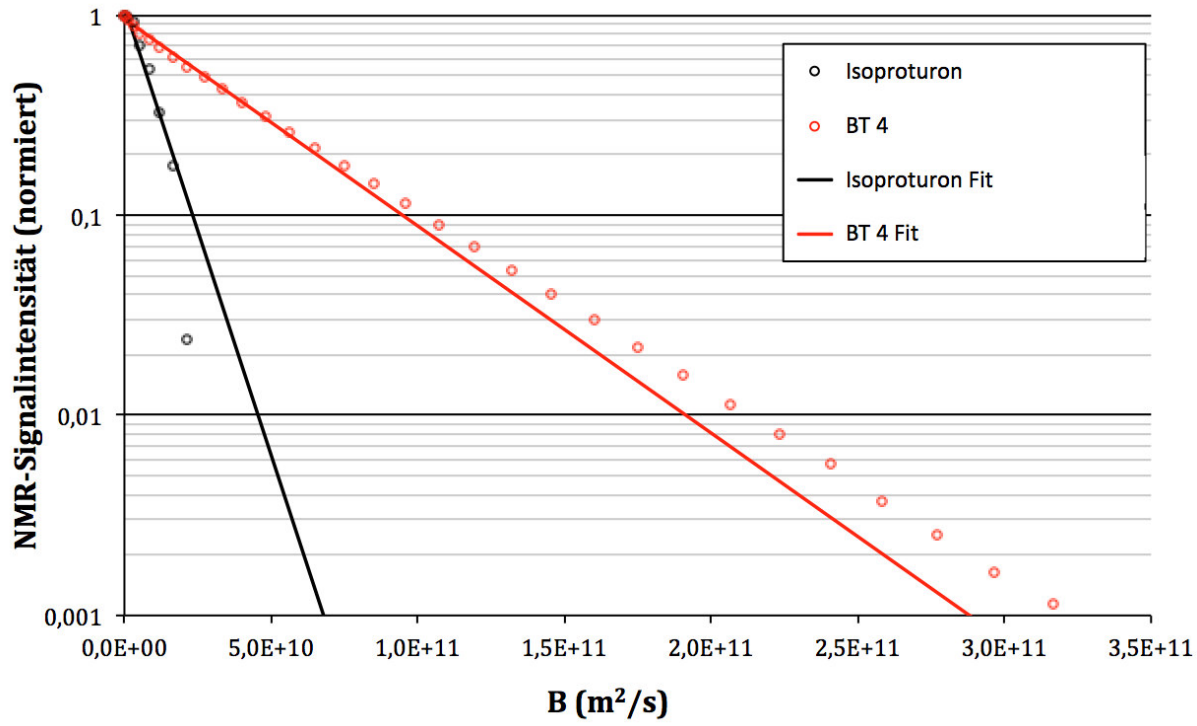


Abbildung 117: NMR-Signal-Abfall Isoproturon im BT 4-System.

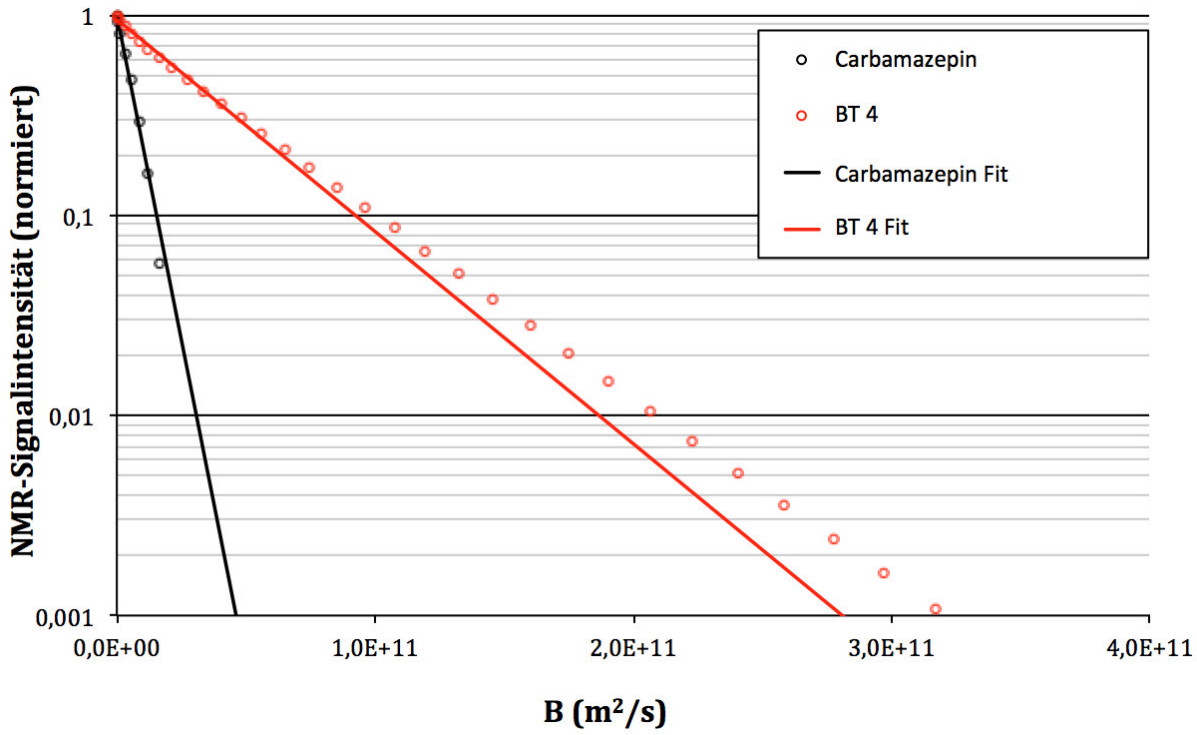


Abbildung 118: NMR-Signal-Abfall Carbamazpin im BT 4-System.

IV.4 Zusammenfassung

Butronics zeigten als Solubilisatoren für Fenofibrat, Fluxapyroxad, Isoproturon und Carbamazepin ähnliche Struktur-Wirkungs-Trends wie bei den in Kapitel II und III untersuchten Pluronic-Systemen. Der hydrophobere Charakter der PBuO-Ketten gegenüber PPO-Ketten wirkt sich in verschiedenen Aspekten auf die Solubilisierung aus.

Der Wirkstoff Fenofibrat, der schon bei Pluronics (Kapitel II) und Pluronic-Homopolymer-Mischungen (Kapitel III) intensiv mit PPO und hydrophoberen Co-Solubilisatoren wechselwirkte, zeigt auch eine ausschlaggebende Wechselwirkung mit PBuO. Mit höherem PBuO-Anteil des Solubilisators steigt auch die Solubilisierung. Im Vergleich zu PE 10400 zeigt das hydrophobste Butronic BT 1 (größter relativer PBuO-Anteil) eine signifikant gesteigerte Solubilisierung, allerdings ist die Formulierung nicht stabil. BT 7, BT 4 und BT 2 ermöglichen zwar eine gute und stabile Solubilisierung, übersteigen jedoch nicht die Solubilisierungskapazität von Pluronic PE 10400. Hierzu muss jedoch angemerkt werden, dass der relative Anteil der hydrophilen PEO-Ketten bei Pluronic PE 10400 signifikant kleiner ist als bei den drei genannten Butronics. SANS und PFG-NMR Messungen zeigten, dass bei Fenofibrat eine mizellare Solubilisierung vorliegt.

Die Solubilisierung des Wirkstoffs Isoproturon durch Butronics verfolgt einen ähnlichen Trend (je hydrophober der Solubilisator, desto besser die Solubilisierung). Allerdings wurde beobachtet, dass Isoproturon nicht innerhalb der Mizellen, sondern in der Wasserphase bzw. im Austausch zwischen Wasserphase und Mizellen und angebunden an Butronic-Unimere vorliegt. Die hydrophoben Wechselwirkungen sind daher nicht ausschließlich auf Wechselwirkungen mit dem Mizellkern, sondern auf Wechselwirkungen mit Solubilisator-Unimeren zurückzuführen.

Bei Fluxapyroxad ist ebenfalls eine mizellare Solubilisierung gegeben. Allerdings ist laut PFG-NMR davon auszugehen, dass sich ein kleiner Teil des Wirkstoffes auch in der wässrigen Phase befindet und ein Austauschgleichgewicht besteht. Die hydrophoben Wechselwirkungen mit dem Solubilisator sind dabei nicht ausschließlich ausschlaggebend für die Solubilisierung, was auf die hydrophilen Gruppen in der Fluxapyroxad-Struktur zurückzuführen ist. Ab einem gewissen hydrophoben Anteil der Solubilisatoren nimmt die Solubilisierungskapazität wieder ab. Hier wäre eine ideale Hydrophob-Hydrophil-Balance der Butronics ausschlaggebend für eine maximale Solubilisierungskapazität.

Beim Wirkstoff Carbamazepin wird keine mizellare Solubilisierung, sondern ein schneller Austausch zwischen Mizellen und Wasserphase angenommen. Zusätzlich werden auch Anbindungen zwischen Wirkstoff und Butronic-Unimer vermutet. Daher zeigen sich hier im Allgemeinen unspezifische und schwache Wechselwirkungen mit den Solubilisator-Polymeren. Dies ist gut vergleichbar mit den Ergebnissen aus Kapitel II und III.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die zuvor bei Pluronics erarbeiteten Trends und Struktur-Wirkungsbeziehungen weitestgehend auf Butronics übertragen werden können. Allerdings kann durch den Einsatz von Butronics in der Praxis keine signifikante Solubilisierungserhöhung gegenüber Pluronic PE 10400 erreicht werden, bzw. nur mit Formulierungen, die nicht stabil sind. Vor allem aber sind bei den verfügbaren Butronics die relativen PEO-Anteile zu groß, um eine erfolgreiche mizellare Solubilisierung zu realisieren, welche die von Pluronics übersteigt.

V. POLYTHF-URETHAN-SULFONATE

Entwurf und Synthese eines neuartigen Polymertensids

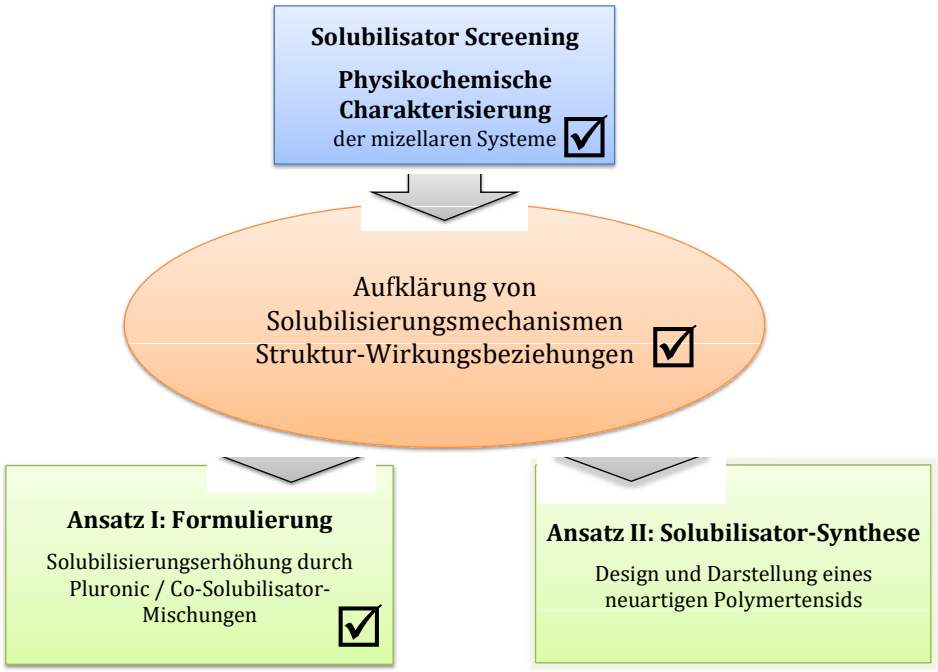
V.1 Einleitung

Die allgemeinen Eigenschaften eines guten Solubilisators konnten in den Kapiteln II-IV klar herausgestellt werden: Ein Polymer der A-B-A-Struktur sollte einen möglichst hydrophoben B-Anteil aufweisen, bei gleichzeitig kleinem effizienten hydrophilen A-Anteil. Verfolgt man jedoch diesen Trend konsequent, so tritt das praktische Problem der Instabilität der Formulierung auf. Dies war einer der Gründe, warum eine Steigerung der Solubilisierungskapazität durch Butronics gegenüber konventionellen Pluronics nicht erreicht werden konnte (vergleiche Kapitel IV). Ein weiteres Problem liegt in dem PBuO-PEO-Verhältnis: Mit Ausnahme von BT1 weisen alle verfügbaren Butronics vor allem einen zu hohen relativen PEO-Anteil auf, wodurch viel mehr Polymermasse für den gleichen Solubilisierungseffekt benötigt wird. Das liegt u.a. an dem Unimer-Mizell-Verhältnis, das gegenüber dem Optimum deutlich erhöht ist, sodass die Solubilisierungskapazität gemindert wird.

Die Synthese von Butronics mit kürzeren PEO-Ketten wäre eine logische Konsequenz, um die Solubilisierung zu maximieren, allerdings ist die Ethoxylierung von Polybutylenoxid im BASF-Labor nicht durchführbar, ohne eine Reihe neuer Sicherheitsmaßnahmen zu schaffen.

Eine Alternative zur kontrollierten Herstellung langer hydrophober Blöcke bietet Urethan-Chemie. In diesem Kapitel wird die Synthese eines neuen Polymertensids beschrieben, welches aus einem hydrophoben PTHF-Urethan-Block besteht, der durch Sulfonat-Endgruppen stabilisiert wird. PTHF wird als aufgrund der besseren Verfügbarkeit als Alternative zu PBuO eingesetzt. Bei beiden Homopolymeren handelt es sich um strukturelle Isomere, weshalb eine ähnliche Hydrophobizität angenommen wird. Dieses neuartige Polymertensid erlaubt den Einsatz eines Solubilisator-Blocks mit gesteigerter Hydrophobizität, wobei das Problem der entweder kurzen aber instabilen

oder langen aber ineffektiven hydrophilen Ketten durch den Einsatz von ionischen Endgruppen gelöst wird.



V.1.1 Das Konzept

Das Konzept der hier beschriebenen neuartigen Polymer-Tenside leitet sich aus den bisher gewonnenen Ergebnissen ab. Die neuen Solubilisatoren bestehen aus hydrophoberen Ketten als die bisher untersuchten konventionellen Pluronics, wobei die hydrophilen PEO-Endblöcke durch ionische Endgruppen ersetzt werden. Die Einführung ionischer Gruppen erhöht die Hydrophilie erheblich und damit auch die Fähigkeit, lange hydrophobe Ketten zu stabilisieren, ohne die Gesamtkettenlänge des Polymers in die Höhe zu treiben. Der hydrophobe Block selbst wird außerdem durch Einführung von Urethanbindungen um die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen erweitert, welche die Solubilisierungskapazität für manche Solubilisate erhöhen kann. In den vorangegangenen Kapiteln konnten wir ableiten, dass die chemischen Strukturen der Wirkstoffe wesentlichen Einfluss auf der Solubilisierungsmechanismus haben.

Die neuen Polymertenside, welche hier **PTHFUS** (PolyTHF-Urethan-Sulfonate) genannt werden, besitzen wie Pluronics eine A-B-A-Struktur und sind schematisch in Abbildung 119 dargestellt. Die hydrophobe B-Komponente besteht aus Poly-THF-Urethan,

während Sulfonatgruppen als ionische Endgruppen die hydrophile A-Komponente darstellen soll.

$$X^{+-}O_3S\ .....(PTHF\ -U/U-)_x\ .....SO_3^-X^+$$

Abbildung 119: Schematische Darstellung des PTHFUS.

Für die Herstellung des Polymertensids wird die Methode der Polyaddition herangezogen, da diese Methode die Synthese segmentierter und multisegmentierter Polymere ermöglicht.
Nachdem bereits in Kapitel I.4 die Polyaddition kurz vorgestellt wurde, wird nun im folgenden Abschnitt diese Stufenwachstumspolymerisation in Richtung der Herstellung von Polyurethanen vertiefend behandelt. Danach wird die Synthese der neuartigen Tenside vorgestellt und ihre Solubilisierungskapazität untersucht. Anschließend folgt die Strukturanalyse der Aggregate in wässriger Lösung durch SANS und PFG-NMR.

V.1.2 Polyurethane – Theoretische Grundlagen

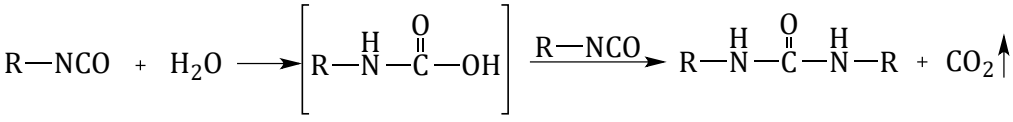
Polyurethane werden aus Diisocyanaten und Diolen synthetisiert und weisen je nach Art und Zusammensetzung eine Bandbreite an Eigenschaften und Anwendungen auf. Charakteristisch ist die Urethangruppe, die aus einer Isocyanatgruppe und einer Alkoholgruppe entsteht (I). Interessant ist die Möglichkeit, Polymer- bzw. Oligomerblöcke wie z.B. Polyethylenglykol mit Molekulargewichten von mehreren tausend Dalton anstelle klassischer Monomere einzusetzen, um so auf einfache Art und Weise segmentierte Polymere darzustellen. So können etwa verschiedene Blöcke mit unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften (harte und weiche Segmente) kombiniert werden. Neben Alkoholen können Isocyanate auch mit anderen Verbindungen reagieren. Typische weitere Reaktionen sind im folgenden aufgelistet [54].

Grundreaktion:

(I)

Weitere Reaktionen:

(II)



(III)

(IV)

(V)

Bei der Reaktion mit primären und sekundären Aminen entsteht eine Harnstoffbindung **(II)**. Amine sind aufgrund ihrer höheren Basizität wesentlich reaktiver als Alkohole und reagieren bereits bei niedrigen Temperaturen (0°C bis RT) deutlich schneller mit

Isocyanaten auch in Gegenwart von Wasser. Mono-Amine werden daher bevorzugt als Abstopper bei Polyadditionsreaktionen eingesetzt. Niedermolekulare Diamine können auch bei der Herstellung von Polyurethanen als Kettenverlängerer durch die Verknüpfung von Isocyanat-Gruppen verwendet werden.
Mit Wasser reagiert Isocyanat unter Abspaltung von CO_2 zuerst zu einer Amingruppe, welche dann mit einer weiteren NCO-Gruppe wiederum Harnstoff **(III)** bildet. Bei der Reaktion mit einer Carbonsäure erhält man unter Abspaltung von CO_2 eine Amidbindung **(IV)**. Auch neigen Isocyanate zur Reaktion untereinander, was z.B. zu einer meist unerwünschten Trimerisierung führen kann **(V),** welche zu einer verzweigten PU-Struktur führt.

Typische Einsatzstoffe für die Herstellung von Polyurethanen sind unten aufgelistet:

Diisocyanat
aromatisch: TDI, MDI...
aliphatisch/cyclisch: HDI, IPDI...
Diol / Diamin (Kettenverlängerer)
langkettig: Polyetherdiole (PEO, PPO, PTHF), Polyesterdiole, Polycarbonat-diol; , PEO-Diamin…
kurzkettig: EO, DEG, HD, NPG; EDA, IPDA…
ionogen: DMPS*(anionogen), N-MDEA (kationogen)*

Triol / Triamin (Vernetzer; Verzweiger)
TMP, Glycerin; APA

Abstopper
EtOH, DEA...

Katalysator
tertiäre Amine: DABCO...
metallorganische Verbindungen: Zinndilaurat...

TDI:	Toluoldissocyanat	NPG:	Neopentylglycol
MDI:	Diphenylmethandiisocyanat	EDA:	Ethylendiamin
HDI:	Hexamethylendiisocyanat	IPDA:	Isophorondiamin
IPDI:	Isophorondiisocyanat	DMPS:	(2,2) Dimethylolpropansäure
PEO:	Polyethylenoxid	*N-MDEA:*	*N-Methyldiethanolamin*
PPO:	Polypropylenoxid	TMP:	Trimethylolpropan
PTHF:	Polytetrahydrofuran	APA:	Bis(3-aminopropyl)amin
EO:	Ethylenoxid	EtOH:	Ethanol
DEG:	Diethylenglycol	DEA:	Diethanolamin
HD:	Hexamethylendiol	DABCO:	Diazabicyclo[2.2.2]oktan

V.1.3 Herstellung amphiphiler Polyurethane

Polyurethanchemie ist eine geeignete Methode um segmentierte Polymere herzustellen, wobei sowohl hydrophobe als auch hydrophile Segmente kombiniert und verschiedene Funktionalitäten eingebaut werden können.
Für die Herstellung von ionischen amphiphilen Polyurethanen werden häufig hydrophobe Diisocyanate mit niedermolekularen ionischen Diamin oder ionogenen Diolen umgesetzt. Als ionische Komponente kommen besonders häufig Sulfonatgruppen (z.B. Na-Sulfonat) zum Einsatz. Durch Verwendung ionogener Monomere (in der Regel als Diol) können ionische Polyurethane mit steuerbaren Lösungseigenschaften hergestellt werden. Da Isocyanate gegenübervielen nukleophilen Gruppen reaktiv sind, müssen Nebenreaktionen zwischen den Isocyanatgruppen und den ionogenen Gruppen ausgeschlossen werden. Ein häufig eingesetztes Monomer zur Herstellung anionischer Polyurethane ist das Diol Dimethylolpropansäure (DMPS), welches eine tertiäre Carbonsäuregruppe beinhaltet. Durch die sterische Abschirmung der Carbonsäure-gruppe wird eine Reaktion mit Isocyanatgruppen während der Polymerisation unterbunden, sodass freie COOH-Gruppen in die Polymerkette eingebaut werden können. Die Löslichkeit solcher COOH-tragenden Polyurethane kann pH-abhängig eingestellt werden. Durch Neutralisation der COOH-Gruppen mit Basen (z.B. NaOH) oder Aminen (z.B. Ammoniak, Triethanolamin, …) wird die Löslichkeit des Polyurethans in Wasser und anderen polaren Lösungsmitteln (z.B. Ethanol) erhöht. Die Hydrophilie der Polyurethane können durch die Säurezahl (Anzahl der COOH-Gruppen), die Neutralisationsmittel (Base oder Amin) und vor allem durch den Neutralisationsgrad eingestellt werden.
Analog zu den anionischen Polyurethanen ist auch die Herstellung von kationischen Polyurethanen mit tertiären Aminen als ionogene Komponente möglich. Die Neutralisation des Polymers zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit erfolgt durch Säuren (z.B. Carbonsäuren oder HCl). Ein permanent-kationisches Polyurethan kann durch permanente Quarternisierung der Amingruppen mit Methyl-Chlorid oder mit Dimethylsulfat erhalten werden.

Wesentlich hängen die Eigenschaften nicht nur von Art und Zusammensetzung der Monomere, sondern auch von der Polymerstruktur ab. Polyurethane mit Block-Struktur, welche aus hydrophilen und hydrophoben Blöcken bestehen, sind amphiphil und oberflächenaktiv. In Wasser sind amphiphile Polyurethane in der Lage, Mizellen auszubilden und z.B. hydrophobe Moleküle zu solubilisieren. Üblicherweise werden bei blockartigen Polyurethanen oligomere Blöcke wie z.B. Polyethylenoxid mit Diisocyanaten umgesetzt.

Für die Herstellung von amphiphilen Polyurethanen haben sich zwei unterschiedliche Methoden etabliert: das Aceton-Verfahren und das Präpolymer-Verfahren [118, 119].

Das **Aceton-Verfahren** wird verwendet, um Polyurethane mit hohem Molekulargewicht und einer statistischen Verteilung der hydrophilen und hydrophoben Segmente herzustellen. Dafür werden hydrophobe und hydrophile Diole im stöchiometrischen Verhältnis mit Diisocyanat polymerisiert (NCO/OH≈1). Die Reaktion findet in einem aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Aceton, Methylethylketon, Tetrahydrofuran oder N-Methyl-2-pyrrolidon statt. Abbildung 120 zeigt das Reaktionsschema des Aceton-Verfahrens, indem als hydrophile Komponente (rot) DMPS (vergleiche S. 144) eingesetzt wird. Da die Reaktion zw. NCO- und OH-Gruppen gegen Ende der Polymerisation sehr langsam verläuft, wird in der Praxis die Reaktion oft mit einem leichten Überschuss an NCO durchgeführt. Die letzten NCO-Endgruppenwerden bevorzugt mit primären oder sekundären Aminen frühzeitig abgestoppt, welche gleichzeitig das Polymer neutralisieren. Die amphiphilen Polyurethane werden in der Regel durch Zugabe von Wasser und anschließender Entfernung des organischen Lösungsmittels durch Destillation aufgearbeitet. Auf diese Weise erhält man eine wässrige Polyurethan-Dispersion.
Die Vorteile des Aceton-Verfahrens sind der kontrollierte Polymeraufbau sowie die große Variationsbreite der chemischen Struktur der Polyurethane, nachteilig ist der Einsatz an organischen Lösungsmitteln und den damit verbundenen hohen Kosten.

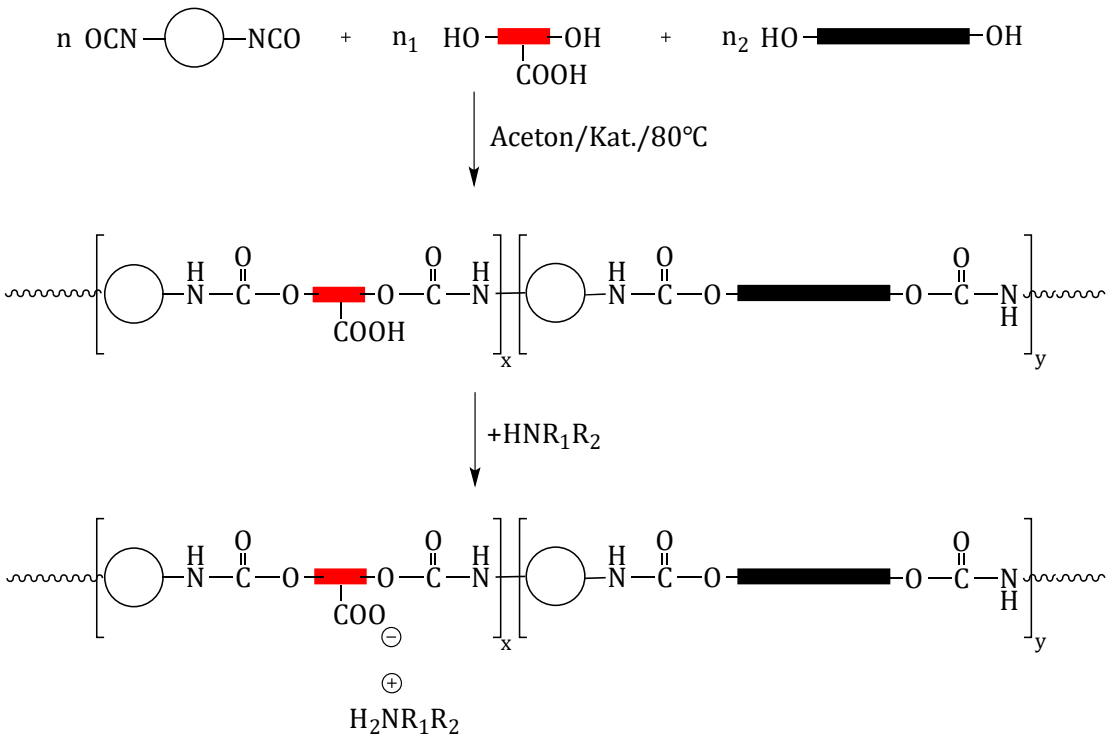


Abbildung 120: Aceton-Verfahren zur Herstellung amphiphiler Polyurethane durch Kombination von hydrophoben (schwarz) und hydrophilen (rot) Blöcken.

Das **Präpolymer-Verfahren** ist ein weiterer Prozess, um Polyurethane mit alternierenden hydrophilen und hydrophoben Blöcken herzustellen. Das Reaktionsschema für die Synthese eines amphiphilen Polyurethans mit einem durch eine Sulfonatgruppe modifizierten niedermolekularen Diamin als hydrophile Komponente ist in Abbildung 121 dargestellt. Dabei wird zunächst aus hydrophobem Diol und überschüssigem Diisocyanat (NCO/OH>1) ein hydrophobes NCO-terminiertes Präpolyurethan hergestellt. Dieses besitzt endständige Isocyanat-Gruppen, an die in der nächsten Stufe das hydrophile Diamin (Na-SO_3-Diamin oder PEG-Diamin) addiert werden kann. Daraus erhält man ein amphiphiles Polyurethan mit alternierenden hydrophoben und hydrophilen Segmenten, welches in Wasser dispergiert werden kann (vergleiche Aceton-Verfahren).

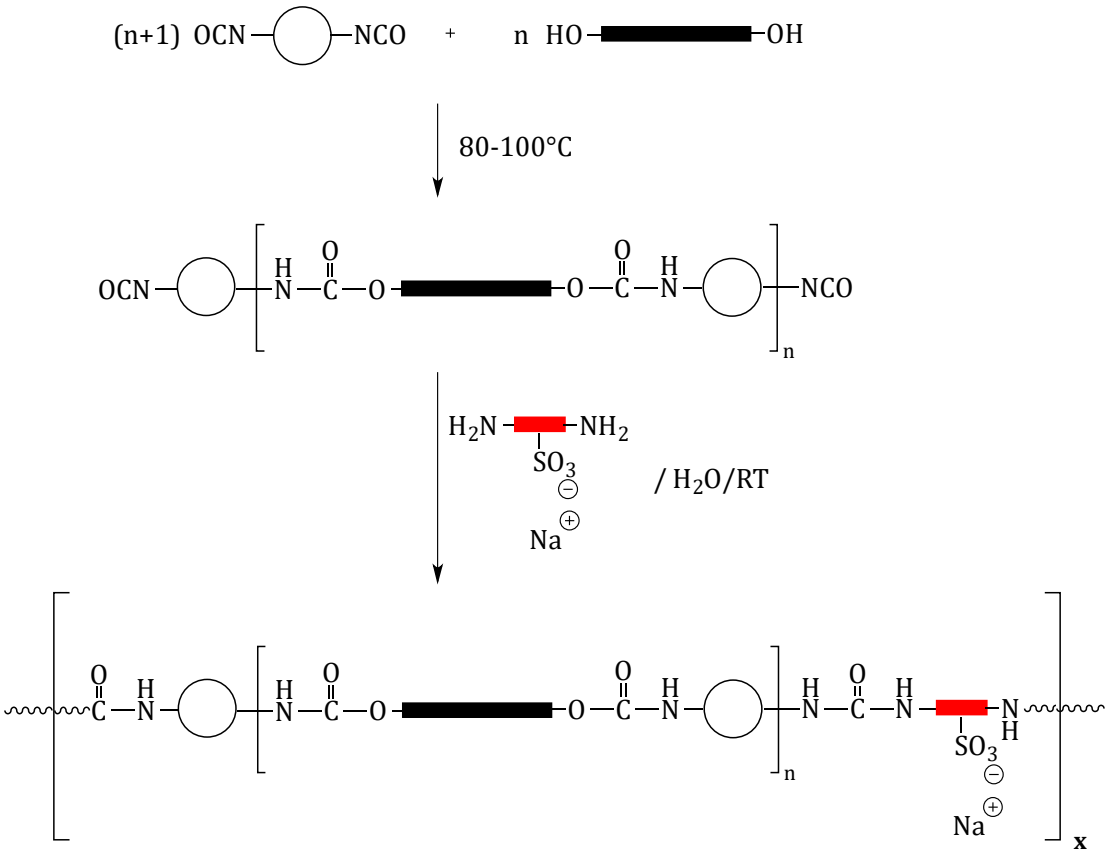


Abbildung 121: Präpolymer-Verfahren zur Herstellung amphiphiler Polyurethane.

V.1.4 Synthese von PTHF-Urethan-Sulfonaten (PTHFUS)

Bei der Synthese der neuen PTHFUS Solubilisatoren wurde das Präpolymer-Verfahren gewählt, da dadurch Polymer-Tenside mit unterschiedlich langen hydrophoben Blöcken hergestellt werden können. Aus n Mol PTHF-Block (M=1000 g/mol) und einem Überschuss (n+1 Mol) an Isophorondiisocyanat (IPDI) werden zuerst NCO-terminierten P(THF-Urethane) mit verschiedenen Kettenlänge hergestellt, indem verschieden viele PTHF-Blöcke den hydrophoben Block bilden. Die Verwendung von reinem PTHF in entsprechender Kettenlänge wäre aufgrund der sehr hohen Viskosität des Polymers nachteilig. Durch die Herstellung durch Polyaddition konnte das Molekulargewicht des PTHF-Urethans außerdem stöchiometrisch variiert werden.

Endständige Taurinatgruppen werden eingeführt, indem Natriumtaurinat an die NCO-terminierten Präpolyurethane über Harnstoffbrücken addiert werden. Die Tendenz des Taurins, Zwitterionen und damit ein intramolekulares Salz auszubilden, ist durch den Einsatz als Natriumsalz (Natriumtaurinat) unterbunden, sodass die Amingruppe frei bleibt und als Nukleophil für die Addition zur Verfügung steht. Da Amingruppen gegenüber Isocyanaten deutlich reaktiver sind als Alkohole, kann die Addition der Taurinatgruppen in Gegenwart von Wasser (Natriumtaurinat-Lösung) und bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Es wurden drei verschiedene PTHF-Urethan-Sulfonate hergestellt, die sich in der Blocklänge des PTHF-Urethans unterscheiden (Abbildung 122). Dazu wurde der PTHF-Urethan Block jeweils durch die Addition von drei (n=3), vier (n=4) bzw. fünf (n=5) PTHF1000 Einheiten hergestellt. Die drei PTHF-Urethane werden fortgehend als PTHFUS 3, PTHFUS 4 bzw. PTHFUS 5 bezeichnet.

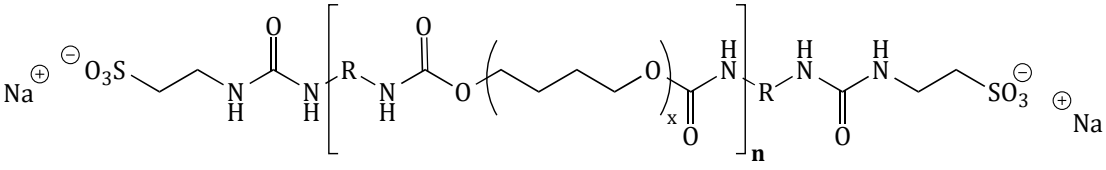


Abbildung 122: Struktur der PTHFUS-Tenside.

Als Katalysator wurde Diazabicyclo[2.2.2]oktan(DABCO) als tertiäres Diamineingesetzt. Der katalytische Mechanismus ist in Abbildung 123 dargestellt.

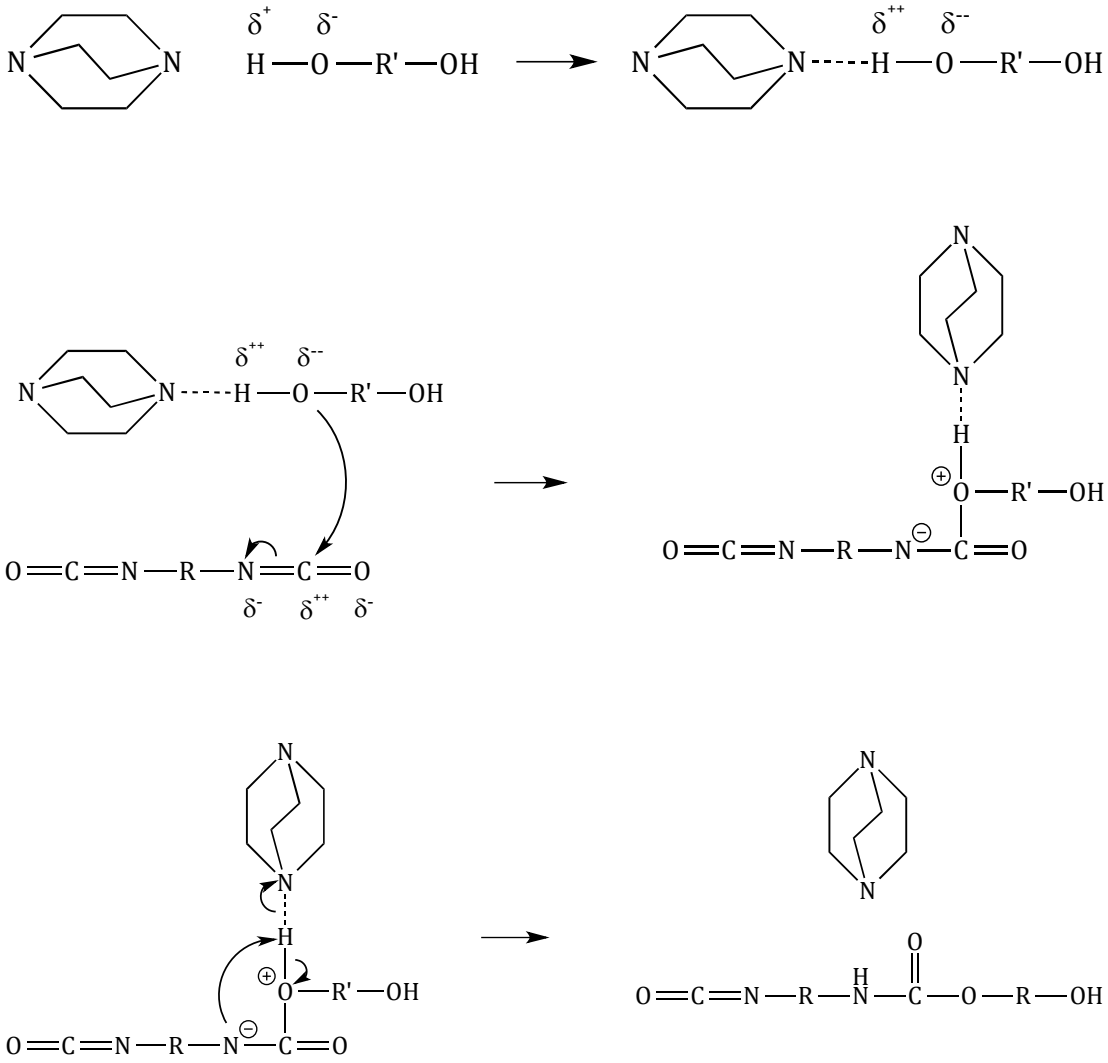


Abbildung 123: Mechanismus Additionsreaktion katalysiert durch DABCO.

V.2 Experimentalteil

V.2.1 Synthese von PTHFUS-3

Ansatzgröße: 300 g PTHF-Urethan-diisocyanat

1. Stufe: NCO-terminiertes Poly(THF-Urethan)

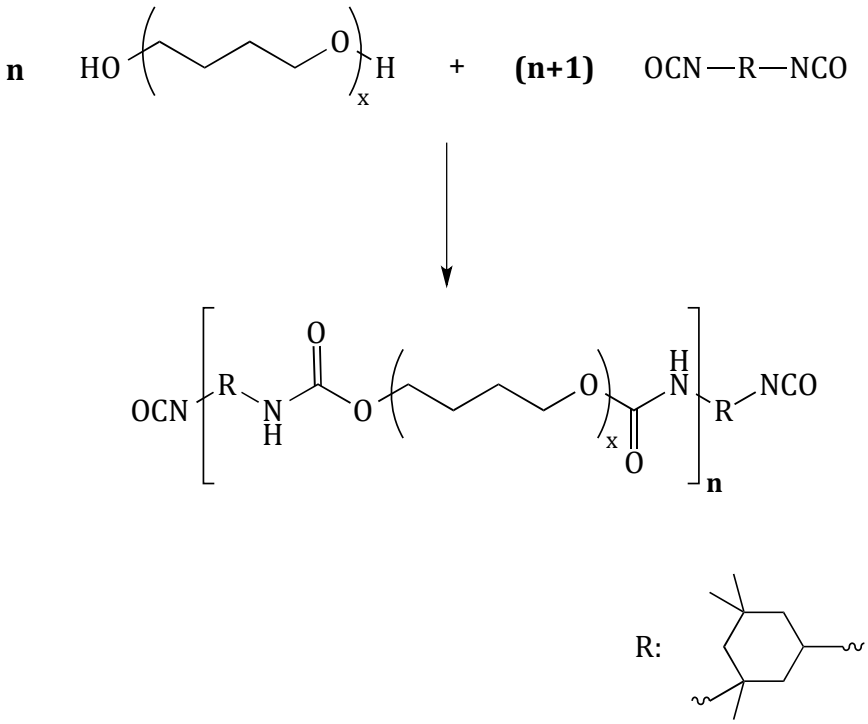


Abbildung 124: 1.Stufe der Synthese des neuen Polymertensids: Herstellung des PTHF-Urethans.

Unter N_2-Atmosphäre wurden 75 g MEK, 231,41 g (0,23 mol) PTHF 1000 und 0,19 g 1,4 Diazobicyclo[2.2.2]oktan (DABCO) als Katalysator in einem mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Rückflusskühler ausgestatteten Vierhalskolben vorgelegt und unter Rühren bei 70 °C homogenisiert. Danach wurde unter Rühren 68,59 g (0,31 mol) Isophorondiisocyanat (IPDI) über den Tropftrichter innerhalb von 25 min hinzugetropft. Bei einem Feststoffgehalt von ca. 80 % verlief die NCO/OH-Reaktion exotherm. Dabei soll die Temperatur 85 °C nicht übersteigen, da sonst die ungewollte Trimerisierung von Isocyanaten auftreten kann. Nach der Zugabe wurde weitere 2 h bei 80 °C gerührt. Gegen Ende der Reaktion (ca. 60-80 min.) wurde eine starke Viskositätssteigerung beobachtet. Der Reaktionsfortschritt wurde durch Bestimmung des Rest-NCO Gehaltes kontrolliert, indem ein Aliquot des Reaktionsgemisches entnommen und nach Versetzen mit einem Überschuss an Dibutylamin mit HCl rücktitriert wurde.

Der theoretische Rest-NCO Gehalt NCO-Gruppen wurde unter der Annahme berechnet, dass an jedem Prä-Polyurethan-Makromolekül zwei freie NCO-Gruppen vorhanden sind (0,15 mol NCO-Gruppen, 1,73 gew% bezogen auf die Polymermenge). Die Umsetzung der 1. Stufe wurde als abgeschlossen bezeichnet werden, wenn der gemessene Rest-NCO Gehalt in dem Bereich ± 10 % des theoretischen Wertes erreichte. Aus dem gemessenen Rest-NCO Gehalt kann errechnet werden, wie lange die resultierten Pre-Polyurethan-Ketten sind. Im Allgemeinen gilt, je kleiner der Rest-NCO-Wert, desto länger die Kette.

2. Stufe: Einführung der Sulfonat-Gruppe

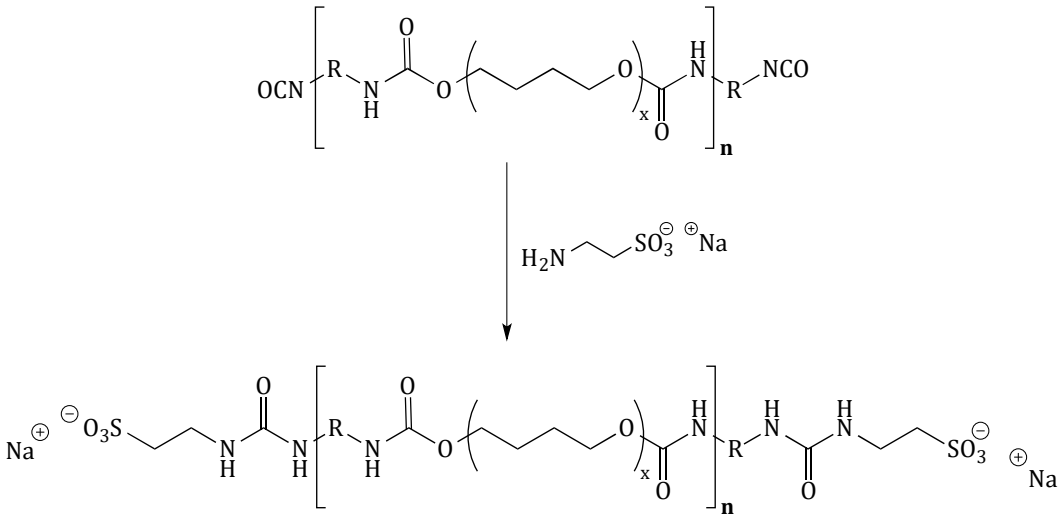


Abbildung 125: 2. Stufe der Synthese des neuen Polymertensids: Addition von Natriumtaurinat.

Der Reaktionsinhalt (Feststoffgehalt ≈ 80 %) wurde durch Zugabe von 225 g MEK auf 50 % verdünnt. Danach wurde bei 30 – 40 °C unter Rühren 75,59 g wässrige 30 %ige Na-Taurinat-Lösung (0,15 mol) hinzugegeben und anschließend bei 40 °C weiter gerührt bis ein Rest-NCO-Gehalt von 0 erreicht wurde (nach ca. 30 min.) Das Lösungsmittel Methylethylketon (MEK) wurde dann am Rotationsverdampfer restlos entfernt. Man erhält das Polymertensid in Form von einer weißen Dispersion, welche durch Zugabe von Wasser auf einen Feststoffgehalt von 30 % eingestellt wurde.

Die analoge Vorschrift wurde auch für die Synthese der zwei weiteren Polymertenside PTHFSU 4 bzw. PTHFSU 5 angewandt. Die Einwaagen dafür sind in Tabelle 23 und Tabelle 24 aufgeführt:

Tabelle 23: Ansatzmengen für die 1. Stufe

Komponenten	**PTHFUS-3** PTHF-Urethan mit 3 PTHF 1000 Einheiten	**PTHFUS-4** PTHF-Urethan mit 4 PTHF 1000 Einheiten	**PTHFUS-5** PTHF-Urethan mit 5 PTHF 1000 Einheiten
MEK	75 g	75 g	75 g
DABCO	0,19 g	0,19 g	0,19 g
PTHF1000	231,41 g (0,23 mol)	234,77 g (0,23 mol)	236,83 g (0,24 mol)
IPDI	68,59 g (0,31 mol)	65,23 g (0,29 mol)	63,17 g (0,28 mol)
Rest-$NCO_{theo.}$	1,73 %	1,32 %	1,06 %

Tabelle 24: Ansatzmengen für die 2. Stufe

Komponenten	**PTHFUS-3** PTHF-Urethan mit 3 PTHF1000 Einheiten	**PTHFUS-4** PTHF-Urethan mit 4 PTHF1000 Einheiten	**PTHFUS-5** PTHF-Urethan mit 5 PTHF1000 Einheiten
MEK	225 g	225 g	225 g
Na-Taurinat (30%ig.)	75,59 g (0,15 mol)	57,52 g (0,12 mol)	46,42 g (0,09 mol)

V.3 Ergebnisse und Diskussion

V.3.1 Charakterisierung des Poly-THF-Urethans

V.3.1.1 Charakterisierung durch IR-Spektroskopie

Die drei neuen Polymertenside PTHFUS-3-5 wurden anhand von IR-Spektroskopie (chemische Struktur-Aufklärung) und Gelpermeationschromatografie (Bestimmung des Molekulargewichtes) untersucht.

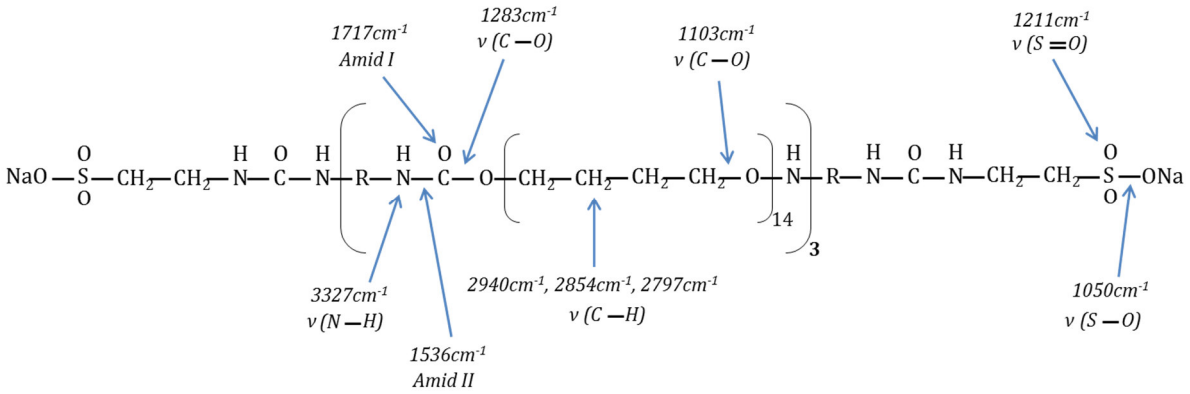


Abbildung 126: Zuordnung der gemessenen IR-Banden zur Struktur von PTHFUS-3.

Für die IR-Analyse wurden die Polymere mittels ATR (attenuated total reflection) an der Oberfläche gemessen. Das resultierende IR-Spektrum von PTHFUS-3 ist in Abbildung 127 dargestellt. Die Transmissionsbande bei ~1717 cm^{-1} ist der $C=O$-Streckschwingung zugeordnet (Amid I-Bande). Die etwas schwächere Bande bei ~1536 cm^{-1} ist die Deformationsschwingung von $C-N-H$ (Amid II-Bande). Die Bande der $C-O$-Streckschwingung findet man bei ~1238 cm^{-1} und die der $N-H$- Streckschwingung bei ~3327cm^{-1}. Somit sind alle charakteristischen Banden für Urethan-Gruppen vorhanden. Die Banden im Bereich von ~2940 – ~2797 cm^{-1} zeigen $C-H$-Streckschwingungen. In Kombination mit der Bande der $C-O$-Streckschwingungen bei ~1103 cm^{-1} kann eindeutig aliphatischer Polyether, also PTHF, nachgewiesen werden. Die Existenz von Sulfonat kann anhand der Banden der $S=O$-Streckschwingung bei ~1211 cm^{-1} und der $S-O$-Streckschwingung bei ~1050 cm^{-1} bewiesen werden.

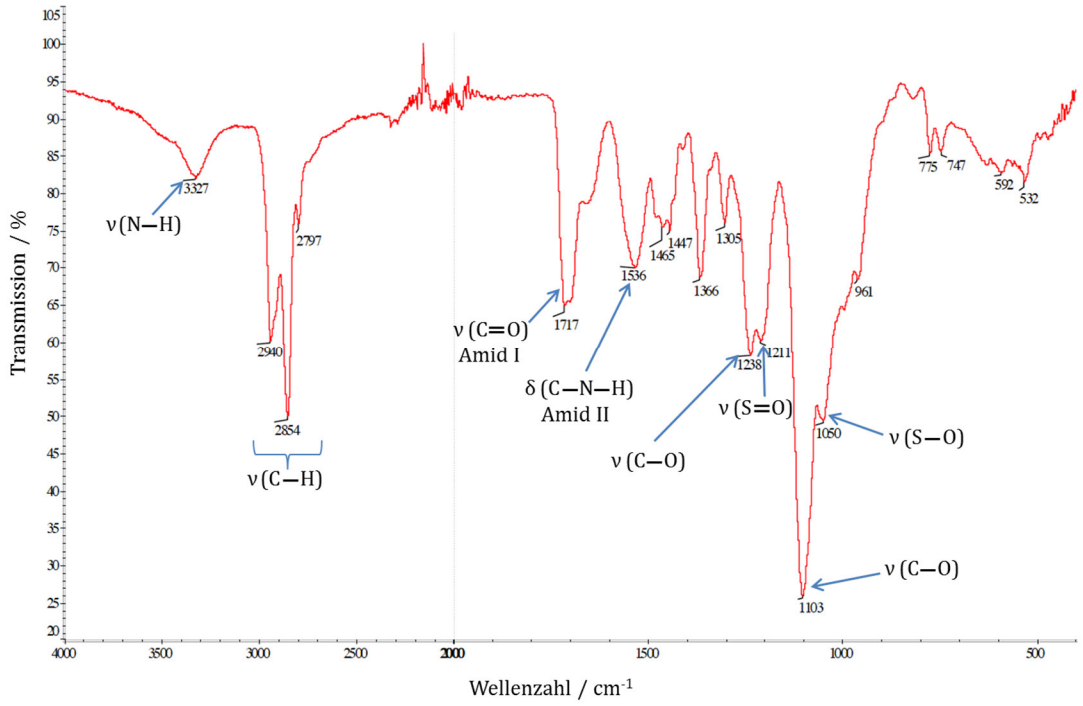


Abbildung 127: IR-Spektrum von PTHFUS-3.

Abbildung 128 und Abbildung 129 zeigt die IR-Spektren von PTHFUS-4 bzw. PTHFUS-5, die ein ähnliches Spektrenbild wie bei PTHFUS-3 aufweisen. Somit kann auch hier die Struktur des PTHF-Urethan-Sulfonats bestätigt werden.

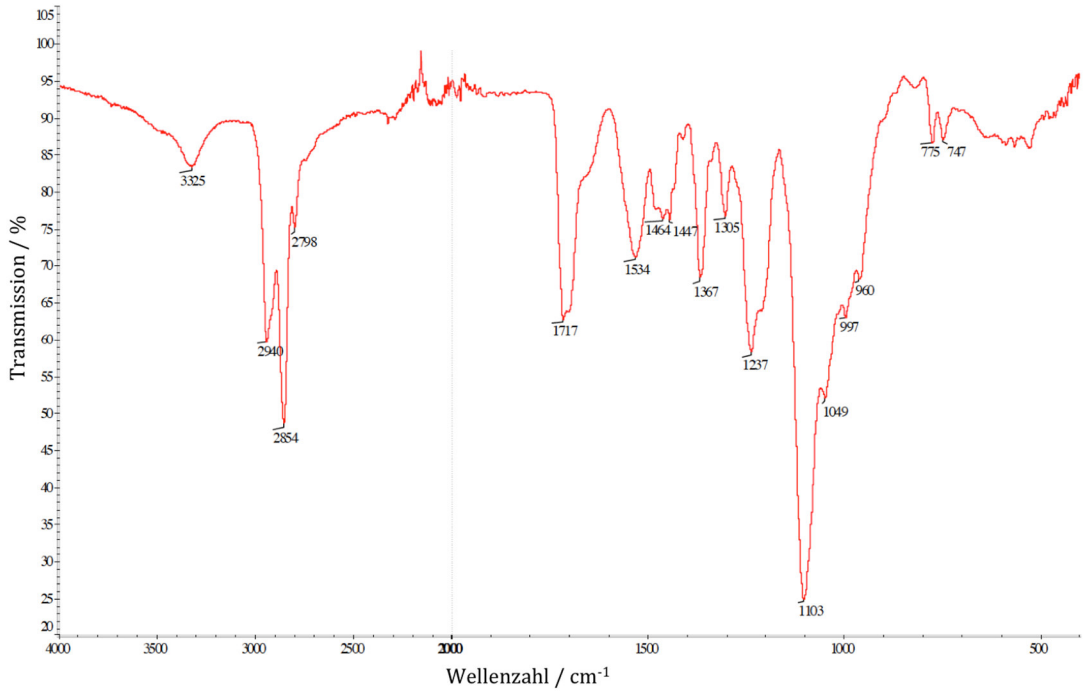


Abbildung 128: IR-Spektrum von PTHFUS-4.

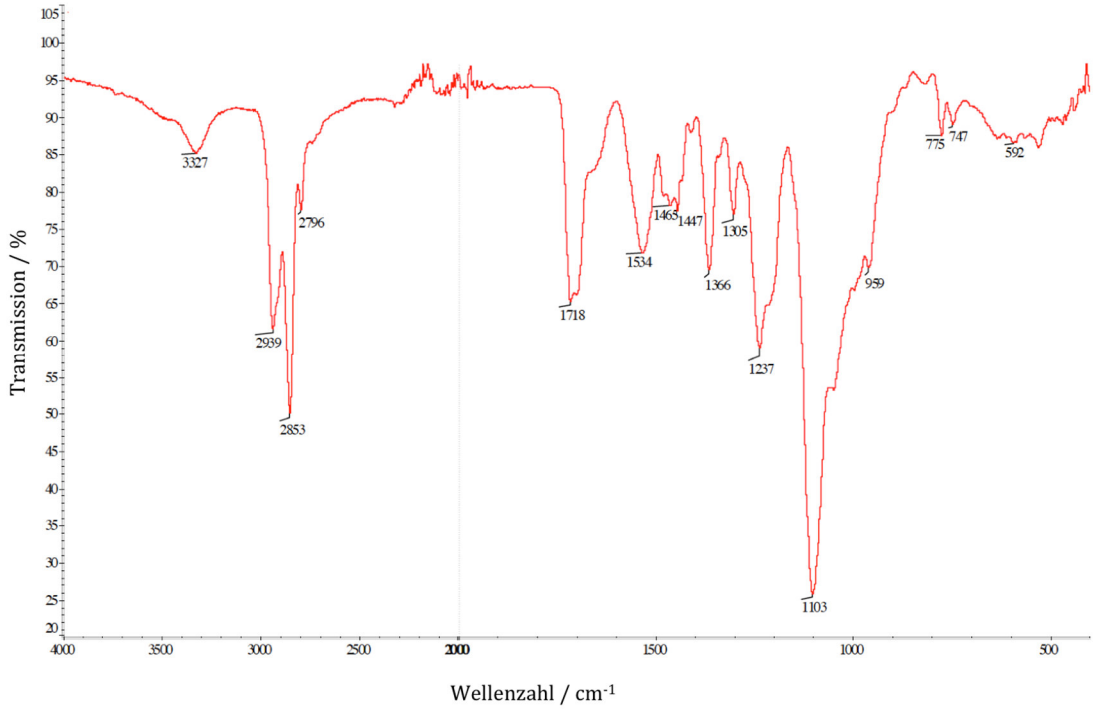


Abbildung 129: IR-Spektrum von PTHFUS-5.

Für eine halbquantitative Auswertung des Sulfonat-Anteils wurden die PTHF-Urethan-Banden bei 1534 cm^{-1} mit der Sulfonat-Bande bei 1211 cm^{-1} im Absorptionsspektrum verglichen (Abbildung 130). Die Extinktion ist nach Lambert-Beer proportional zur Konzentration der jeweiligen funktionellen Gruppen.

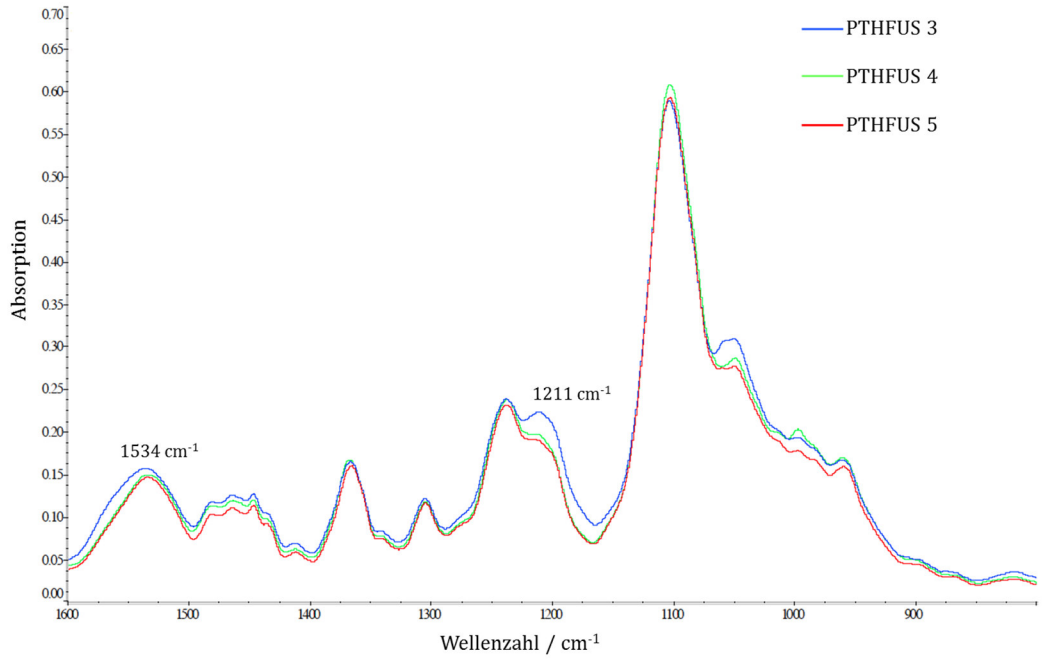


Abbildung 130: Ausschnitt aus dem IR-Absorptionsspektrum der neuen Polymertenside.

Da die jeweiligen Extinktionskoeffizienten nicht bekannt sind, wurden die Quotienten aus Sulfonat- und Polyurethananteil der drei Polymere miteinander verglichen. Dabei wurde angenommen, dass der Unterschied der Extinktionskoeffizienten der verschieden langen Polyurethane vernachlässigbar klein ist. Die daraus erhaltenen Werte in Tabelle 24 zeigen für PTHFUS-3 den größten Sulfonat-Anteil, gefolgt von PTHFUS-4 und PTHFUS-5. Nimmt man für jedes PTHFUS-Molekül stets zwei endständige Sulfonat-Gruppen an, entspricht dies einer Zunahme der PTHF-Urethan-Blocklängen von PTHFUS-3 zu PTHFUS-5. Dieses Ergebnis bestätigt somit die konzipierte Struktur der synthetisierten Polymere.

Tabelle 25: Quotienten aus der Absorption von Sulfonat und Polyurethan. Die Werte wurden normiert, so dass der kleinste Quotient 1 beträgt

Polymer	$\frac{A(1211 cm^{-1})}{A(1534 cm^{-1})}$
PTHFUS-3	1,126
PTHFUS-4	1,033
PTHFUS-5	1,000

Die Tatsache, dass der Rest-NCO Gehalt von PTHFUS-3-5 mit zunehmender Kettenlänge abnimmt (3>4>5) (siehe Tabelle 22), bestätigt die Richtigkeit der durchgeführten Polyadditionen.

V.3.1.2 Molmassenbestimmung via Gelpermeationschromatographie (GPC)

Für eine weitere Strukturaufklärung wurde die Molekulargewichtsverteilung der Polymertenside über GPC bestimmt. Da bei dieser Methode die Auftrennung nach hydrodynamischen Volumina erfolgt, muss bei amphiphilen Eluenten eine Aggregation vermieden werden. Daher wurde als Elutionsmittel Dimethylacetamid (DMAC) eingesetzt, welches über sehr gute Lösungsmitteleigenschaften für Polyurethane verfügt.

Abbildung 131 zeigt die Molmassenverteilungen als Funktion des Molekulargewichts. Eine rein monomodale Verteilung ist nicht gegeben. Alle Polymere zeigen zunächst bei ca. 1000 g/mol einen schmalen, deutlichen Peak, der dem kürzesten PTHFUS mit nur einer PTHF 1000-Einheit (n=1) zuzuordnen ist. Bei ungefähr 2000 g/mol kann man erneut bei allen Polymeren eine Schulter erkennen, die auf PTHFUS basierend auf zwei PTHF 1000-Einheiten (n=2) hinweist.

Aus den ermittelten M_n^{GPC} und M_w^{GPC} erhält man die **Polydispersitäten** (PDI), die ebenfalls aus Tabelle 25 entnommen werden können. Wie bereits aufgrund der Existenz von Nebenprodukten zu erwarten war, erhält man für PTHFUS-3 die kleinste PDI gefolgt von PTHFUS-4 und PTHFUS-5. Dabei liegen die PDI-Werte mit 1,5 – 2,1 im typischen Bereich für Polyadditionen.

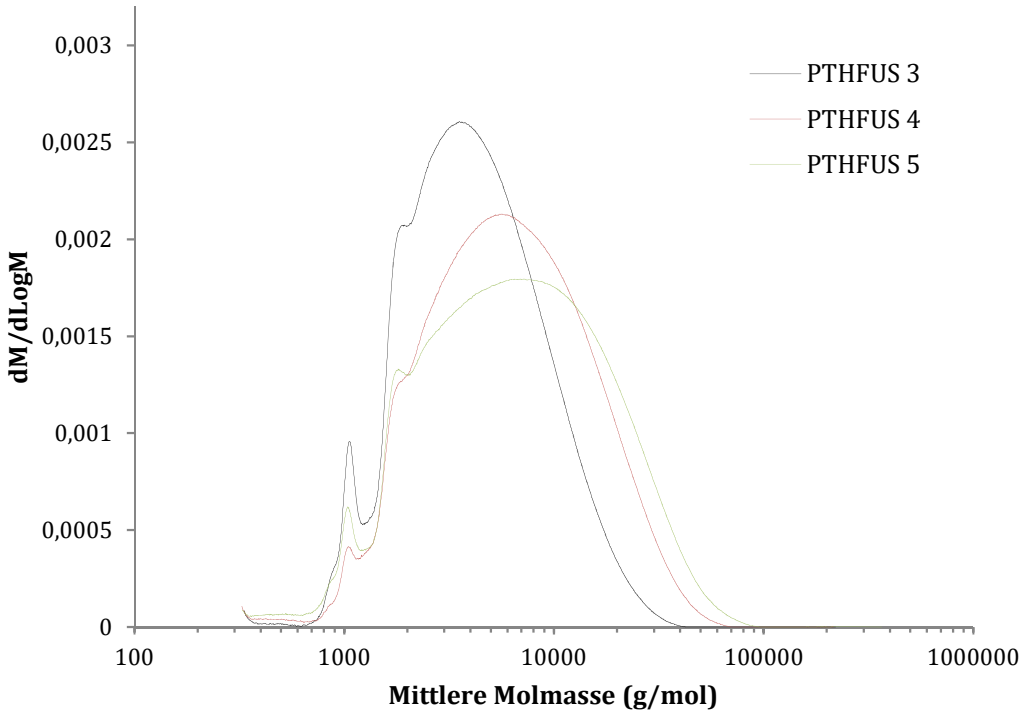


Abbildung 131: Darstellung der Molmassenverteilung der Polymertenside als Funktion der mittleren Molmasse.

Tabelle 26: GPC-Messergebnisse

$$PDI = \frac{M_w}{M_n}$$

Polymer	M_n^{GPC} g/mol	M_w^{GPC} g/mol	PDI^{GPC}
PTHFUS-3	3643	5626	1,5
PTHFUS-4	4668	8489	1,8
PTHFUS-5	4699	9949	2,1

V.3.1.3 Mizellbildung und cmc-Bestimmung der PTHFUS-Tenside

PTHFUS-Systeme besitzen aufgrund ihrer hydrophoben PTHF-Kette und ihren hydrophilen Sulfonat-Endgruppen amphiphile Eigenschaften und sind daher in der Lage in wässrigen Systemen Mizellen auszubilden. Um die kritische Mizellbildungskonzentration (cmc) zu bestimmen, wurden die Systeme mittels der Fluoreszenz-Sonden Methode untersucht. Als Fluoreszenzsonde wurde Pyren aufgrund seiner Hydrophobizität und seiner charakteristischen fluoreszierenden Eigenschaften eingesetzt [120]. Die Fluoreszenzspektren von Pyren in einer wässrigen PTHFUS-3-Verdünnungsreihe sind in Abbildung 132 dargestellt. Unterhalb der cmc der PTHFUS liegt Pyren in Wasser gelöst vor; oberhalb der cmc wird Pyren mizellar solubilisiert. Der Übergang aus der Wasserphase ins Mizellinnere kann durch das sich ändernde Verhältnis des ersten zum dritten Intensitätsmaximums (I_1/I_3) verfolgt werden, das eine gute Korrelation mit der Polarität des Mediums aufweist, in dem sich die Pyrenmoleküle befinden. Dabei beträgt das I_1/I_3-Verhältnis in Wasser 1,9 und sinkt bei Abnahme der Polarität ab, wie z.B. auf 0,95 in Polystyrol oder 0,5 für Hexan [121]. Somit kann das I_1/I_3-Verhältnis dazu verwendet werden, um die cmc von Tensidsystem zu bestimmen.

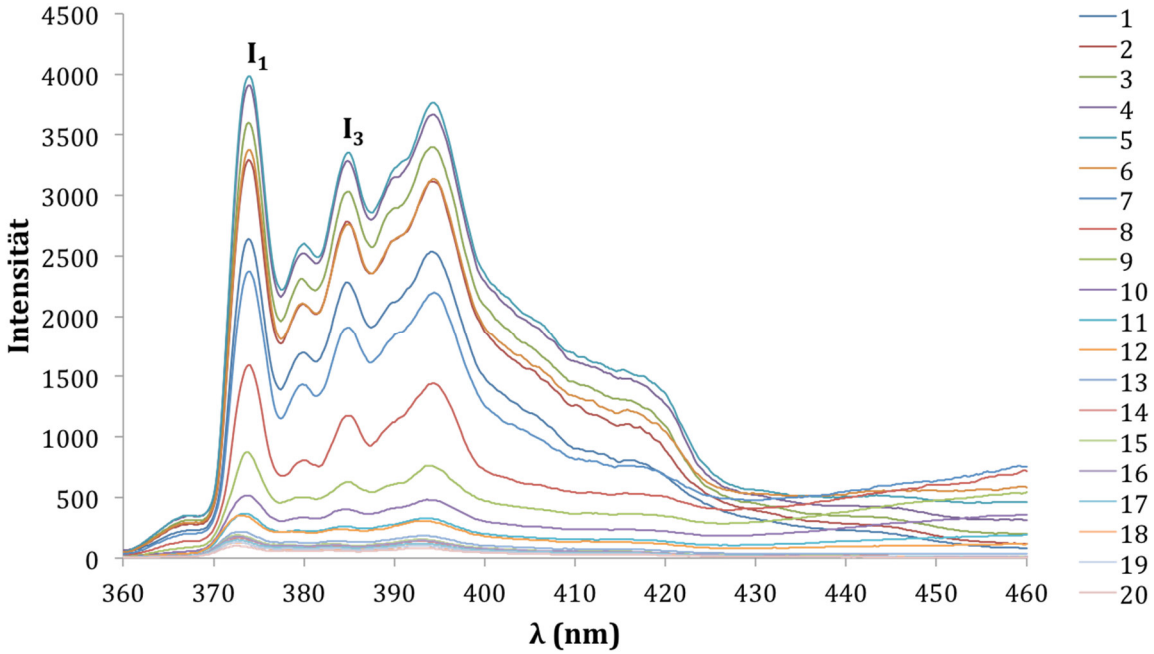


Abbildung 132: Fluoreszenzspektren von Pyren in einer wässrigen PTHFUS-3-Verdünnungsreihe. Die 20 verwendeten Konzentrationen berechnen sich mit $\left(\frac{1wt\%}{2^{x-1}}\right)$ mit x: 1-20 und nehmen in ihrer Intensität von oben nach unten ab.

Im Fall der PTHFUS-Tenside kann man bei einer Auftragung des I_1/I_3-Verhältnisses gegen die PTHFUS-Konzentration (Abbildung 133 - Abbildung 135) einen Abfall von 1,7 (**A**) auf 1,2 (**D**) beobachten. Bei niedrigen PTHFUS-Konzentrationen unterhalb der

cmc (**A**) liegen keine Mizellen vor, sodass Pyren in Wasser gelöst vorliegt. Mit steigender PTHFUS-Konzentration wird die cmc erreicht, bei der ein Abfall des I_1/I_3-Verhältnisses erfolgt **(B)**. Dieser Abfall deutet auf die mizellare Solubilisierung, d.h. auf den Übergang der Pyrenmoleküle aus der Wasserphase ins Innere der Mizellen hin. Die so bestimmte cmc beträgt für PTHFUS-3 $1{,}8\times10^{-4}$ %, für PTHFUS-4 $6{,}1\times10^{-5}$ % und für PTHFUS-5 $3{,}1\times10^{-5}$ %. Wie erwartet und bereits für andere Polymertenside in II.1.2 beschrieben, wird durch eine längere PTHF-Urethan-Kette eine frühere Mizellisierung der PTHFUS-Tenside initiiert.

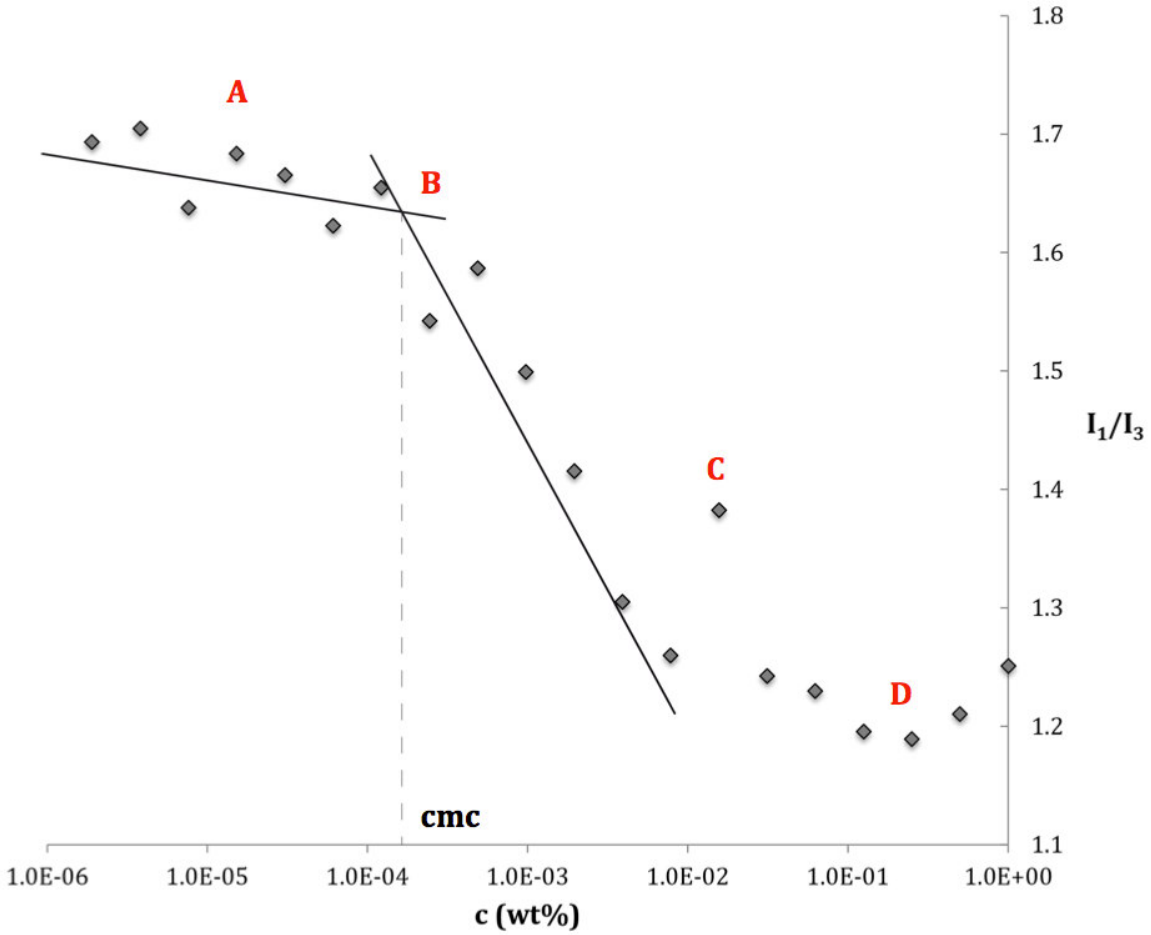


Abbildung 133: I1/I3-Verhältnisse für PTHFUS-3.

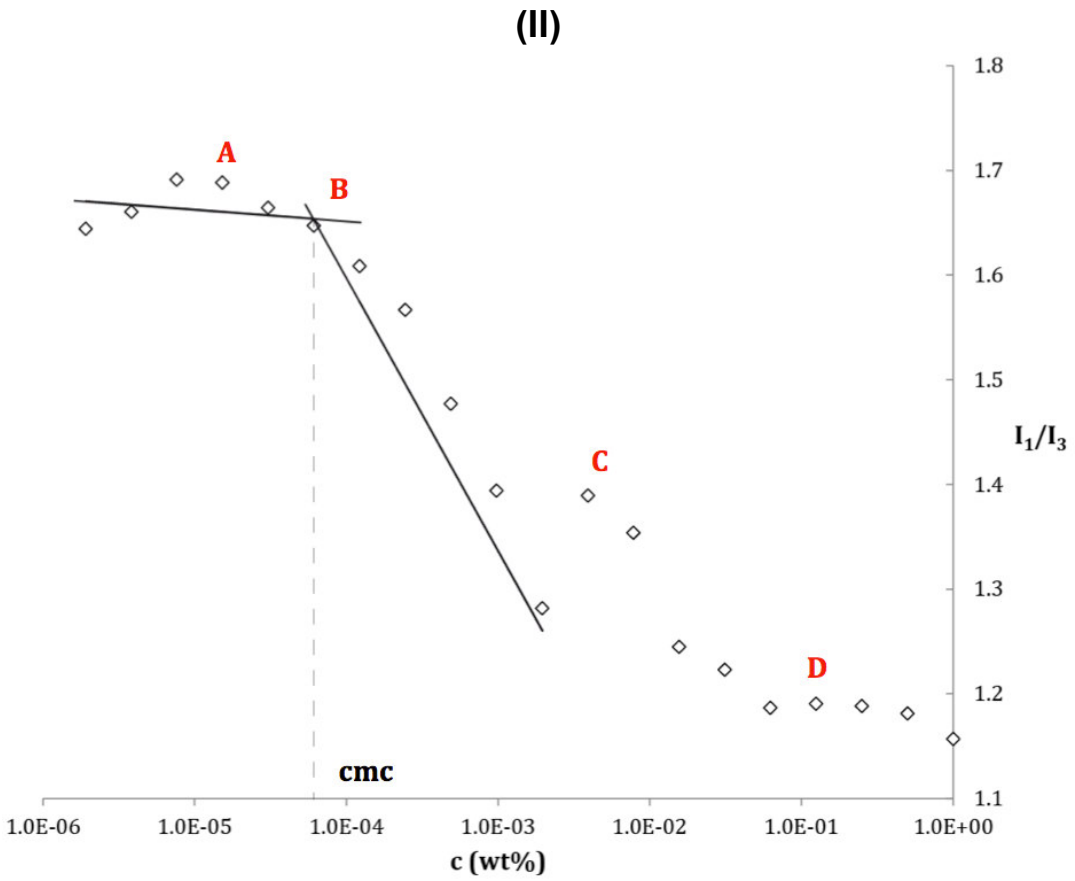


Abbildung 134:I1/I3-Verhältnisse für PTHFUS-4.

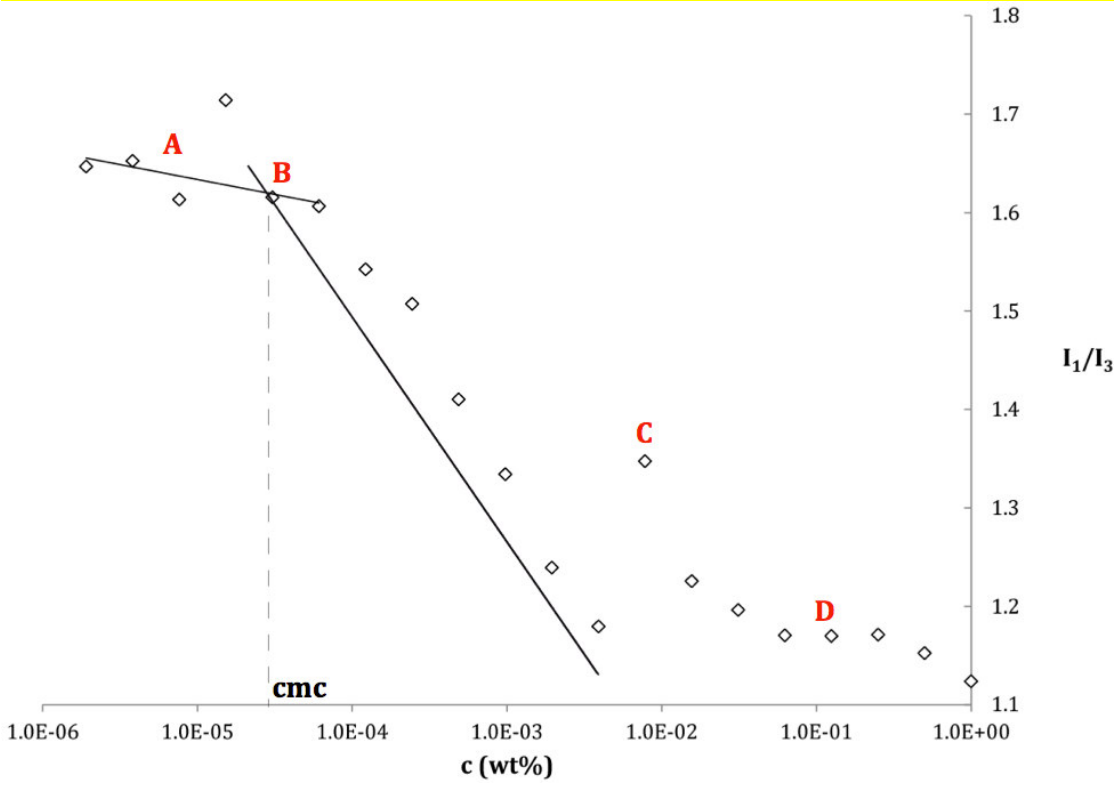


Abbildung 135: I1/I3-Verhältnisse für PTHFUS-5.

Auffällig beim Verlauf von I_1/I_3 ist ein deutliches Maximum (C), welches bei allen PTHFUS auftritt. Anschließend fällt das I_1/I_3-Verhältnis weiter auf ein Minimal-Plateau ab (D). Dieser kurzfristige Anstieg erfolgt für PTHFUS-3 bei einer Konzentration von 1,6 e^{-2} %, für PTHFUS-4 bei 3,9 e^{-3} % und für PTHFUS-5 bei 7,8 e^{-3} %. Dieses Phänomen wird hier auf die spezifischen morphologischen Eigenschaften der Polyurethan-Mizellen zurückgeführt. Unsere Hypothese soll im Folgenden beschrieben werden.
Die hier beschriebenen PTHFUS-Tenside lassen sich wie viele Polyurethane in sogenannte Hart- und Weichsegmente unterteilen [54]. Die starren Hartsegmente werden bei den PTHFUS durch die Isophorylgruppen mit den Urethanbindungen gebildet, welche durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindung zusätzliche Stabilität erlangen können. Die flexiblen PolyTHF Ketten bilden die Weichsegmente.

Wie diese Eigenschaften sich auf die Mizellbildung auswirken, ist in Abbildung 136 könnten schematisch dargestellt. Bei niedrigen Konzentrationen (**A**) treten keine Wechselwirkungen zwischen den PTHFUS-Ketten auf. Erreicht die PTHFUS-Konzentration die cmc (**B**), erfolgt die Aggregation der PTHF-Urethan-Ketten zu Mizellen, die durch die bevorzugte Anordnung der endständigen Sulfonat-Gruppen an den Mizelloberflächen stabilisiert werden. Im Mizellinnern bilden sich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Urethangruppen verschiedener Hartsegmente aus, sodass die Polymerrückgrate zusammengerückt werden. Bei einer weiteren Erhöhung der PTHFUS-Konzentration kommt es bei einem bestimmten Punkt durch verstärkte Wasserstoffbrückenbindungen zur Ausbildung sogenannter Hartsegmentdomänen (**C**) [122, 123]. Die beweglichen PTHF-Ketten erlauben eine dichtere Assemblierung der Hartsegmente, welche durch verstärkte Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Urethangruppen angetrieben wird. Zusammen mit der lokalen Konzentration der Urethangruppen kommt es automatisch auch zu einer Konzentration der ionischen Taurinatgruppen innerhalb der Hartsegmentdomänen, da die ionischen Endgruppen über Urethanbindungen verknüpft sind. Durch die Hydratation der Taurinationen sowie auch der Urethan- und Harnstoffgruppen tritt somit innerhalb der Hartsegmentdomänen eine lokale Konzentration von Wassermolekülen auf, was zu einer erhöhten Polarität der Hartsegmentdomänen führt.

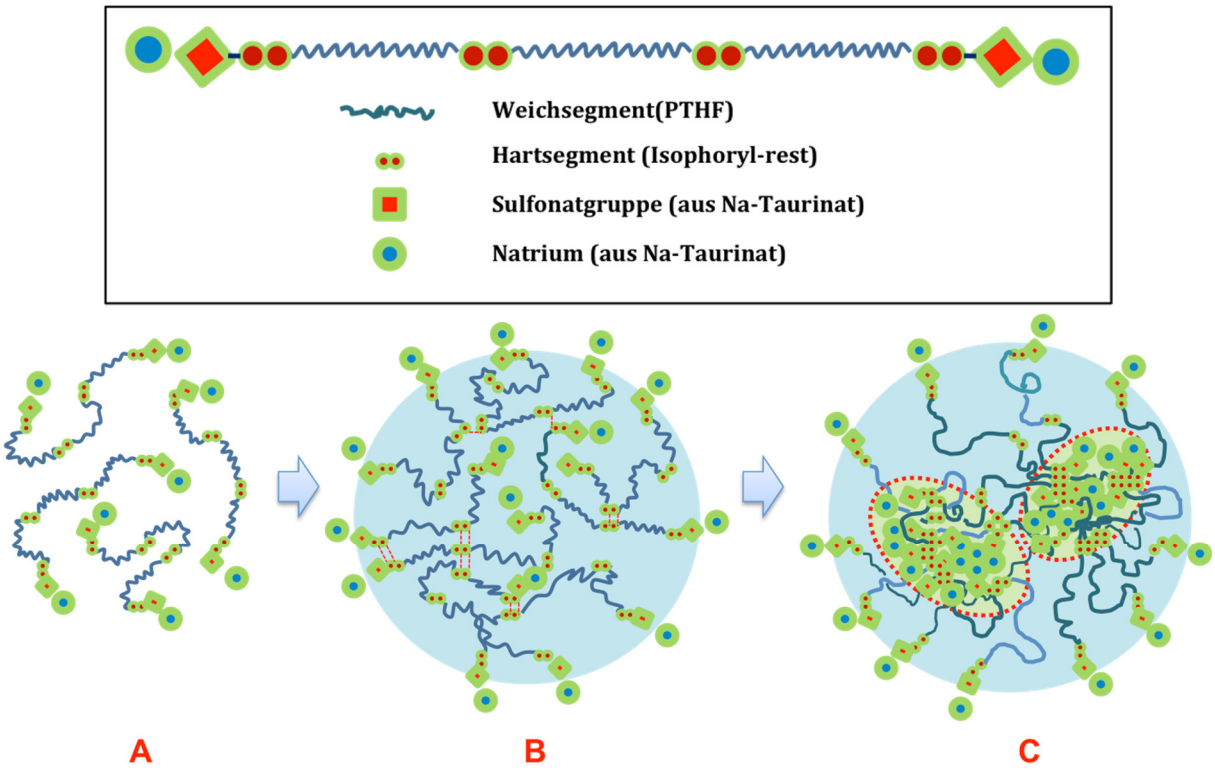


Abbildung 136: schematische Darstellung der PTHFUS-Aggregation bei verschiedenen Konzentrationen A < B < C.

Mit diesem Hintergrund kann der kurzfristige Anstieg des I_1/I_3-Verhältnisses (Abbildung 133, C) mit der Wechselwirkung der Pyrenmoleküle mit den wasserreichen, polaren Hartsegmentdomänen korreliert werden.
Bei weiterer Erhöhung der PTHFUS-Konzentration fällt das I_1/I_3-Verhältnis wieder ab. Wir nehmen an, dass mit zunehmender Konzentration von Hydrathüllen innerhalb der Hartsegmentdomänen die Wechselwirkung mit den organischen Pyrenmolekülen weniger bevorzugt wird und abnimmt. Eine andere denkbare Erklärung für die Abnahme des I_1/I_3-Verhältnisses wäre das Verdrängen und Hinausdiffundieren des hydratisierten Wassers aus den Mizellen.

V.3.2 Vergleich mit der Solubilisierungskapazität von Pluronics

Die oben beschriebenen PTHFUS-Tenside wurden konzeptionell für eine gezielte Verbesserung der Solubilisierungskapazität gegenüber der untersuchten Pluronics entworfen. Bei der Untersuchung der Solubilisierungseigenschaften der neuen Polymertenside stellte sich heraus, dass die PTHF-Urethane nicht mehr dem Mechanismus der mizellaren Solubilisierung zu folgen schienen, da sie u.a. keine klaren wässrigen Mizelllösungen ausbilden, sondern weiße Dispersionen. Trotzdem bestätigten sich die bisher erarbeiteten Struktur-Wirkungsbeziehungen darin, dass mit den neuen PTHF-Urethanen größere Konzentrationen der hydrophoben Wirkstoffe (Fenofibrat,

Fluxapyroxad, Isoproturon und Carbamazepin) wässrig formuliert werden konnten. Um die neu entworfenen PTHF-Urethane mit den Pluronics zu vergleichen, wurden alle Parameter aus den letzten Solubilisierungsexperimenten beibehalten. Alle vier Wirkstoffe (Fenofibrat, Fluxapyroxad, Isoproturon und Carbamazepin) wurden eingesetzt. Die Ergebnisse werden im Folgenden detailliert diskutiert.

In den folgenden Abbildung 137 bis Abbildung 140 sind die jeweils erreichten Wirkstoffkonzentrationen von PTHFUS-3, PTHFUS-4 bzw. PTHFUS-5 aufgetragen. Als direkter Maßstab wurde die erreichte Solubilisierung durch Pluronic PE 10400 herangezogen. Es wurden 3 Solubilisator-Konzentrationen von 1, 2,5 und 5 gew% eingesetzt.

Die Solubilisierungsexperimente können vorweg in zwei Haupt-Ergebnissen zusammengefasst werden:

1) **Mit allen neuen PTHF-Urethan-Tensiden wird eine signifikante Solubilisierungsverbesserung im Vergleich zu konventionellen Pluronics und Butronics erreicht.**
2) **Die Solubilisierung innerhalb der Klasse der Polyurethan-Tenside steigt leicht mit der PTHF-Urethan-Länge an (Ausnahme: Carbamazepin).**

Bei der Solubilisierung von Fenofibrat durch die PTHFUS-3, 4 und 5 konnte im Vergleich zu PE 10400 (5 gew%; Solubilisierung = 1089 ppm) eine Solubilisierungserhöhung mit einem Faktor von 2,66, 2,98 bzw. 3,30 erzielt wurden (Abbildung 137). Die Solubilisierungskapazität von Poly(THF-urethan)-Tensiden liegt bei Fenofibrat im Bereich von 2898 ppm bis 3584 ppm.

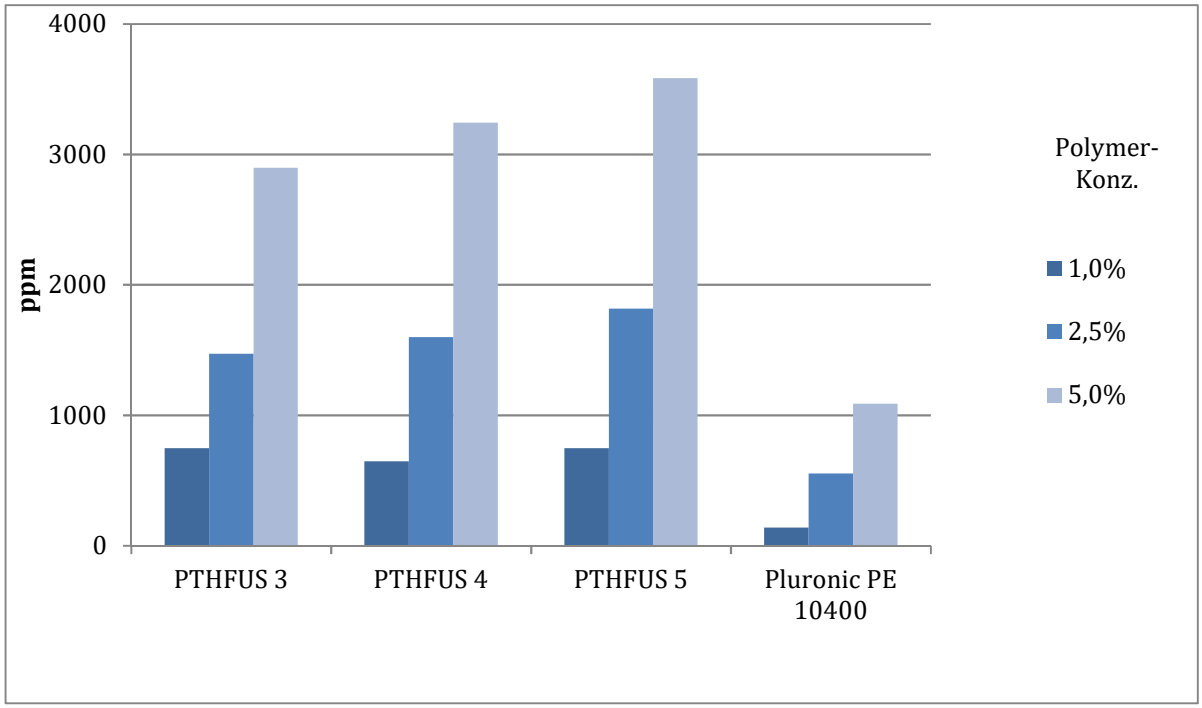


Abbildung 137: Solubilisierung von Fenofibrat durch PTHFUS.

In Analogie zur Solubilisierung von Fenofibrat erhält man mit Fluxapyroxad ein ähnliches Bild. Die Solubilisierungskapazität innerhalb der Klasse der Polyurethan-Tenside steigt mit zunehmender PTHF-Urethan-Länge an, jedoch fällt dieser Trend deutlich schwächer aus als bei Fenofibrat. Die hydrophob-hydrophoben Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Solubilisator sind bei Fluxapyroxad weniger spezifisch bzw. ausgeprägt wie bei Fenofibrat.

Generell kann eine deutlich bessere Solubilisierung im Vergleich zu konventionellen Pluronics und Butronics bestätigt werden. Im Vergleich zu PE 10400 (5 gew%; Solubilisierung = 710 ppm) können mit PTHFUS Solubilisierungserhöhungen mit einem Faktor von 2,17, 2,14 bzw. 2,24 erzielt werden. Die maximalen Solubilisierungs-kapazität von Poly(THF-urethan)-Tensiden liegen bei Fluxapyroxad im Bereich von 1522 ppm bis 1589 ppm. Im Vergleich zu Fenofibrat ist die absolute Solubilisierung deutlich geringer, was nicht überraschend ist, da der Hydrophob-Anteil im Fluxapyroxad-Molekül im Vergleich zu Fenofibrat ebenfalls deutlich geringer ist. Allerdings fällt die relative Verbesserung bei kleineren Solubilisatormengen (Tabelle 27) gegenüber PE 10400 im Vergleich zu Fenofibrat bei Fluxapyroxad deutlich besser aus. Dies könnte auf zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wirkstoff und Solubilisator zurückgeführt werden, welche bei PE 10400 wie auch bei den Butronics nicht vorhanden waren. Somit liegt hier eine generell bessere Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Solubilisator vor, bzw. es wird das gesamte Wirkstoffmolekül in die Wechselwirkungen mit einbezogen.

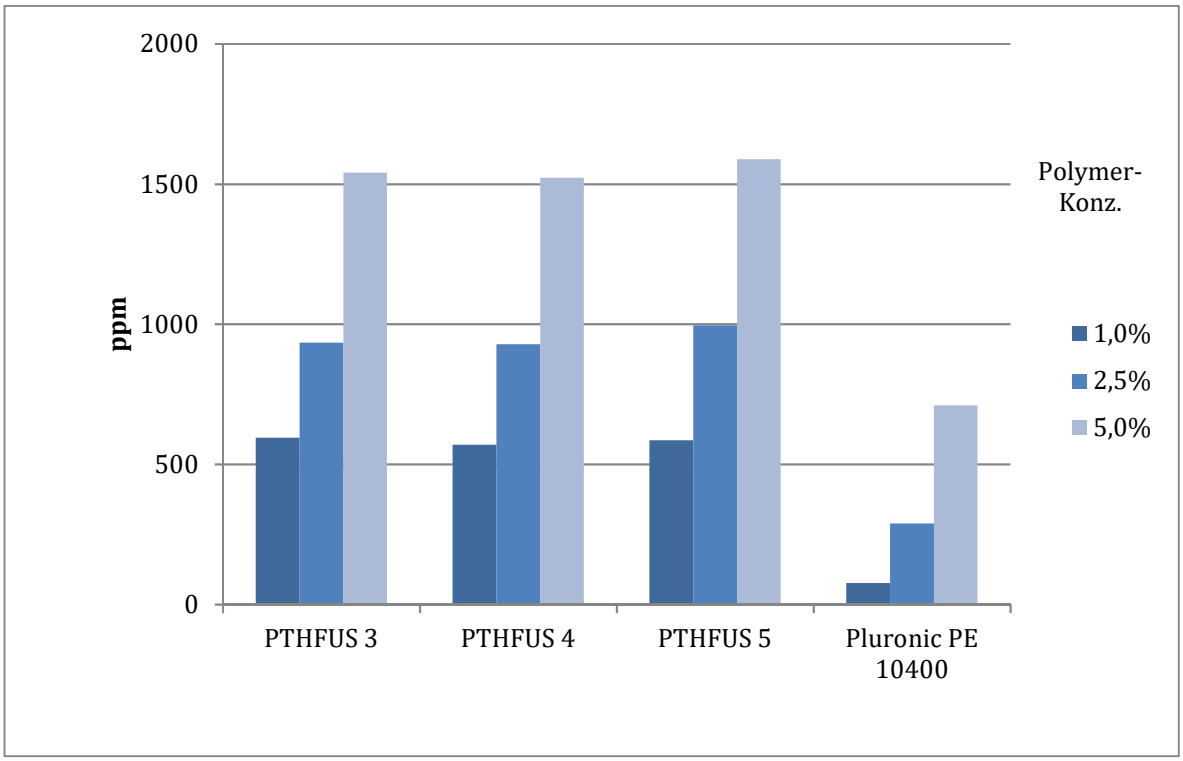


Abbildung 138: Solubilisierung von Fluxapyroxad durch PTHFUS.

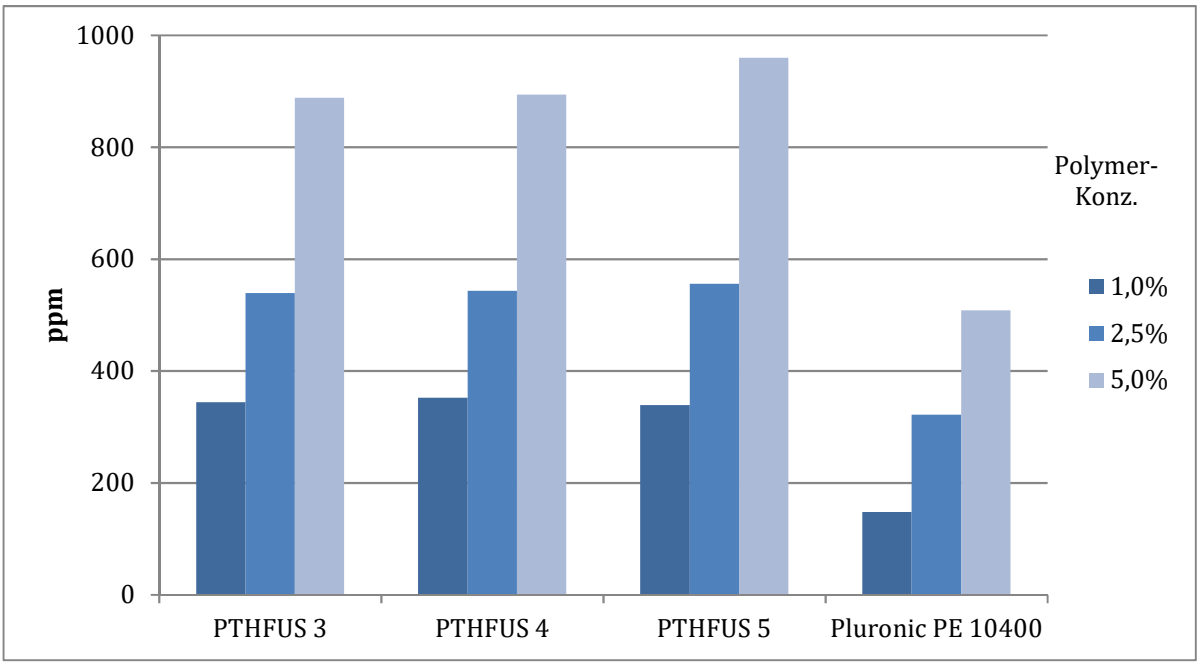


Abbildung 139: Solubilisierung von Isoproturon durch PTHFUS.

Bei der Solubilisierung von Isoproturon (Abbildung 139) kann man ähnliche Trends wie bei Fenofibrat und Fluxapyroxad erkennen. Auch bei Isoproturon nimmt die Solubilisierung innerhalb der Klasse der Polyurethan-Tenside mit steigender PTHF-Urethan-Länge leicht zu. Der Trend ist wie bei Fluxapyroxad schwächer ausgeprägt als

bei Isoproturon. Das heißt, dass auch hier die Wechselwirkungen mit dem hydrophoben Block des Solubilisators nicht so dominant sind wie bei Fenofibrat. Im Vergleich zu PE 10400 (5gew%; Solubilisierungswert = 433 ppm) können mit PTHFUS-3, 4 und 5 ein Solubilisierung-Verbesserungsfaktor von 1,88, 1,89 und 2,04 erzielt werden. Die Solubilisierungskapazität von Poly(THF-urethan)-Tensiden bei Isoproturon liegt im Bereich von 813 ppm bis 885 ppm.

Bei der Solubilisierung von Carbamazepin ist kein eindeutiger, direkter Zusammenhang zwischen Solubilisierungskapazität und hydrophober Kettenlänge des PTHFUS zu erkennen. Anscheinend hat die hydrophobe Kettenlänge der PTHFUS – ähnlich wie die hydrophoben Komponenten von Pluronic und Butronic Systemen – keinen ausschlaggebenden Einfluss auf die Solubilisierung von Carbamazepin. Vielmehr spielt hier die hydrophil-hydrophil-Wechselwirkung zwischen Tensid und Carbamazepin eine Rolle bei der Solubilisierung und ist somit unspezifischer für die Molekülarchitektur.

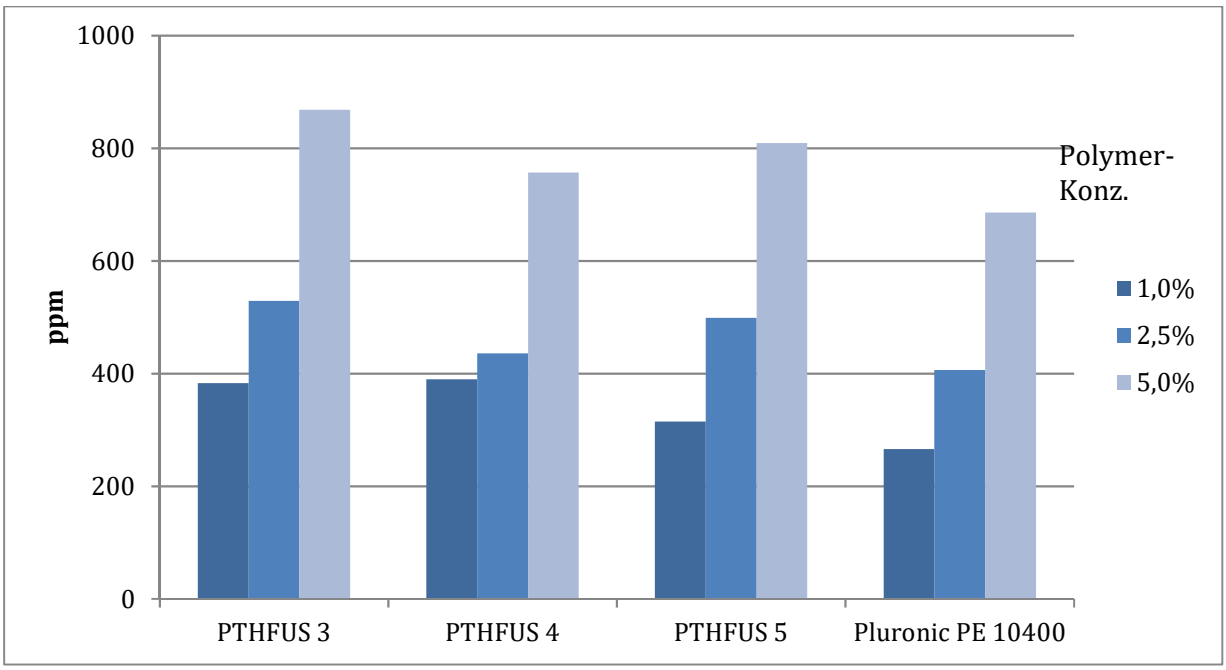


Abbildung 140: Solubilisierung von Carbamazepin durch PTHFUS.

Doch auch bei Carbamazepin kann eine deutliche Solubilisierungsverbesserung im Vergleich zu den konventionellen Pluronics und Butronics bestätigt werden. Im Vergleich zu PE 10400 (5gew%; Solubilisierung = 536 ppm) können die PTHFUS-3, 4 und 5 eine Solubilisierungserhöhung mit einem Faktor von 1,34, 1,13 bzw. 1,23 erzielt werden. Die Solubilisierungskapazität von Poly(THF-urethan)-Tensiden bei Fluxapyroxad können in dem Bereich von 607 ppm bis 715 ppm liegen.

Die Werte aus Tabelle 27 zeigen, dass diese zusätzliche Verbesserung bei den Wirkstoffen Fenofibrat (bis zu ~5x) und Fluxapyroxad (bis zu ~8x) am deutlichsten ausfallen. Auch bei Isoproturon konnte die Konzentration mehr als verdoppelt werden. Die Konzentration von Carbamazepin wurde um maximal das 1,5-fache erhöht, sodass hier die Verbesserung am geringsten ausfällt.

Tabelle 27: Faktoren der Solubilisierungsverbesserung durch die neuen Polymere in Bezug auf Pluronic PE10400

	Polymer-Konz/ gew %	**PTHFUS-3**	**PTHFUS-4**	**PTHFUS-5**
Fenofibrat	1,0	5,37	4,65	5,38
	2,5	2,66	2,90	3,29
	5,0	2,66	2,98	3,29
Fluxapyroxad	1,0	7,73	7,40	7,61
	2,5	3,23	3,21	3,45
	5,0	2,17	2,14	2,24
Isoproturon	1,0	2,32	2,38	2,29
	2,5	1,67	1,69	1,73
	5,0	1,75	1,76	1,89
Carbamazepin	1,0	1,44	1,47	1,18
	2,5	1,30	1,07	1,23
	5,0	1,27	1,10	1,18

Die Solubilisierungsdaten der neuen Polymere bestätigen somit die Ergebnisse aus den vorigen Kapiteln. Diese hatten gezeigt, dass die Solubilisierungskapazitäten der Wirkstoffe durch die Stärke ihrer Wechselwirkungen mit den jeweiligen Polyethern bestimmt wird. Daraus entstand das Konzept die Solubilisierung der Wirkstoffe mit spezifischen Wechselwirkungen zu hydrophoben Polyethern mit einem auf PTHF basierten Polymertensid zu verbessern. Mit den neuen PTHFUS-Polymeren konnte das Konzept somit erfolgreich umgesetzt werden.

Einen ersten Hinweis, dass hier ein von den Pluronics abweichender Mechanismus vorliegt, liefert die Tatsache, dass mit allen drei PTHFUS eine ähnliche Erhöhung der Wirkstoffkonzentration erreicht wird. Bei den Pluronics wurde wiederum eine große Abhängigkeit der Solubilisierung von der Länge des hydrophoben Blocks festgestellt. Lediglich bei Fenofibrat kann man eine leichte Steigerung der Wirkstoffkonzentration mit der Länge des PTHF-Urethans beobachten. Dabei ist Fenofibrat unter den 4 untersuchten Wirkstoffen auch der einzige Wirkstoff ohne –CO-NH-Struktur und damit der einzige Wirkstoff ohne Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen.

Durch die Auftragung der Solubilisierung von Fenofibrat und Fluxapyroxad gegen die Pluronic-Konzentration wurde durch eine Extrapolation auf 0ppm Wirkstoff die **cmc** der jeweiligen Pluronics ermittelt. Bei Isoproturon und Carbamazepin wurde durch Extrapolation auf 0 % Polymer ziemlich genau die Wasserlöslichkeit erhalten (vergleiche Kapitel II, Seite 21). Diese Extrapolation lieferte schon früh erste Erkenntnisse zu den unterschiedlichen Solubilisierungsmechanismen, die in folgenden Experimenten mehrfach bestätigt und vertieft wurden. Wiederholt man diese Extrapolation bei den PTHFUS-Tensiden, ist keine Bestimmung der cmc (Abbildung 141 - Abbildung 142) möglich, da es zu keinem Schnittpunkt mit der x-Achse kommt. Auch die korrekte Wasserlöslichkeit (Abbildung 143 - Abbildung 144) kann nicht ermittelt werden und es werden deutlich höhere Werte erhalten.

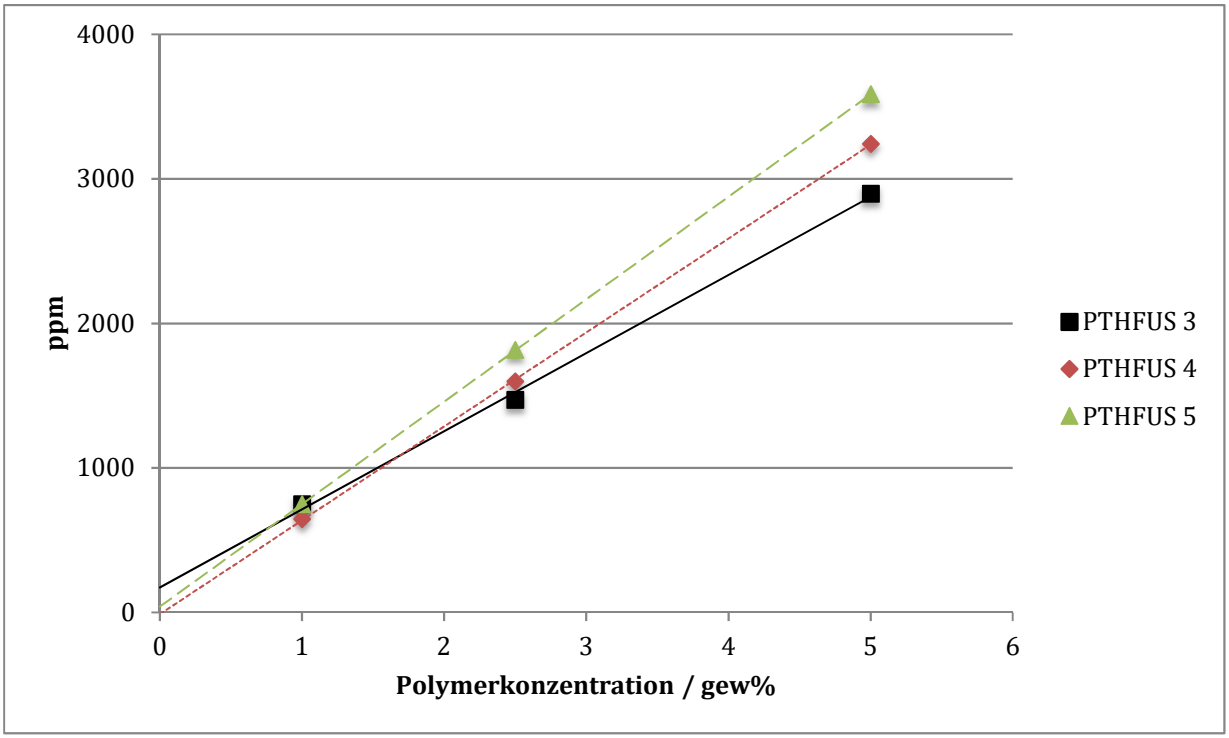


Abbildung 141: Solubilisierung von Fenofibrat in Abhängigkeit zur Polymerkonzentration.

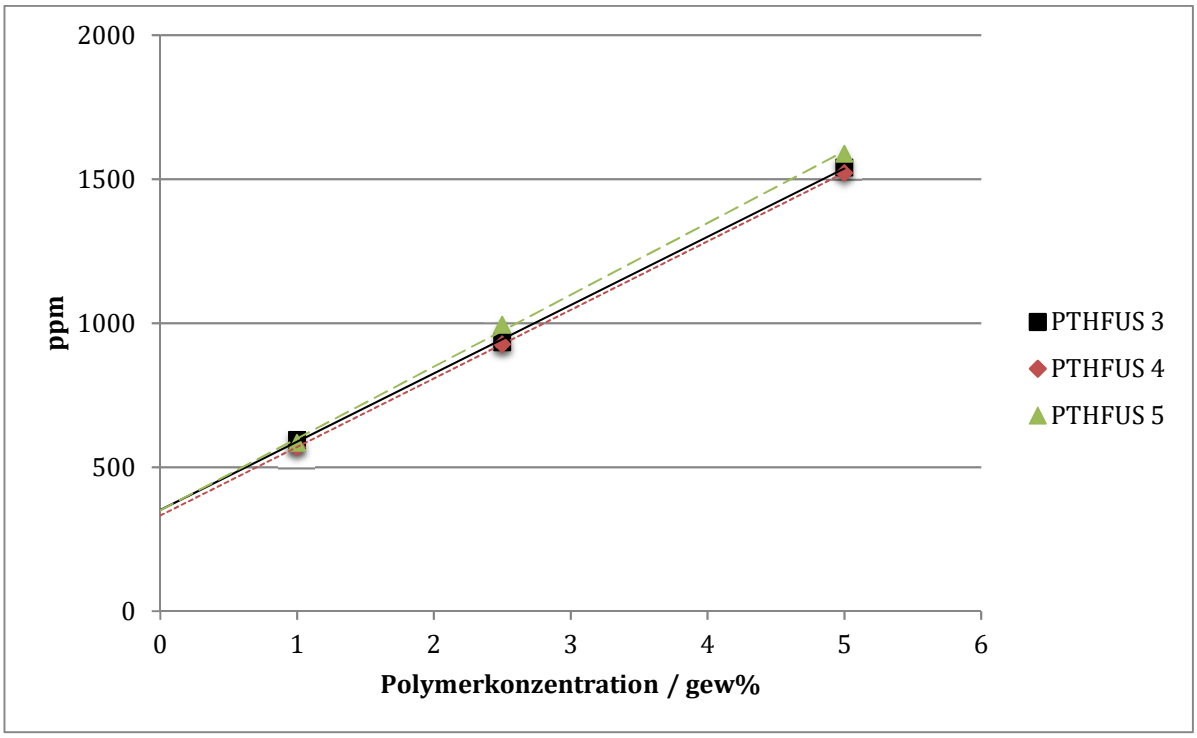


Abbildung 142: Solubilisierung von Fluxapyroxad in Abhängigkeit zur Polymerkonzentration.

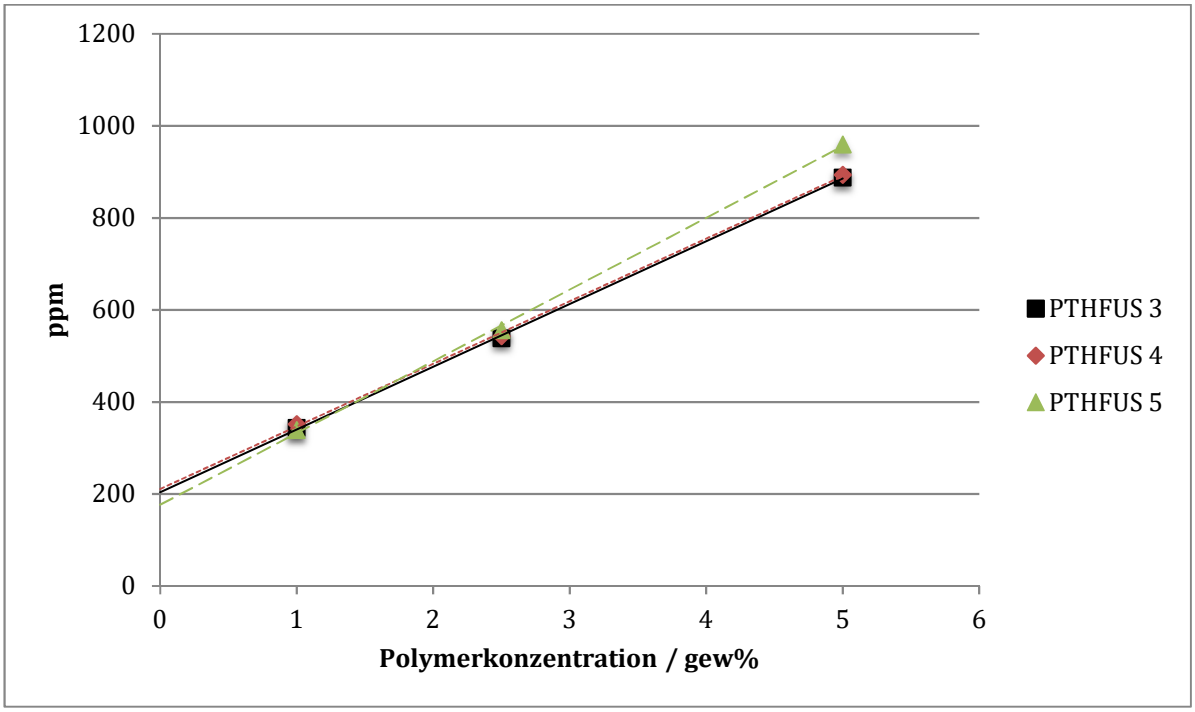


Abbildung 143: Solubilisierung von Isoproturon in Abhängigkeit zur Polymerkonzentration.

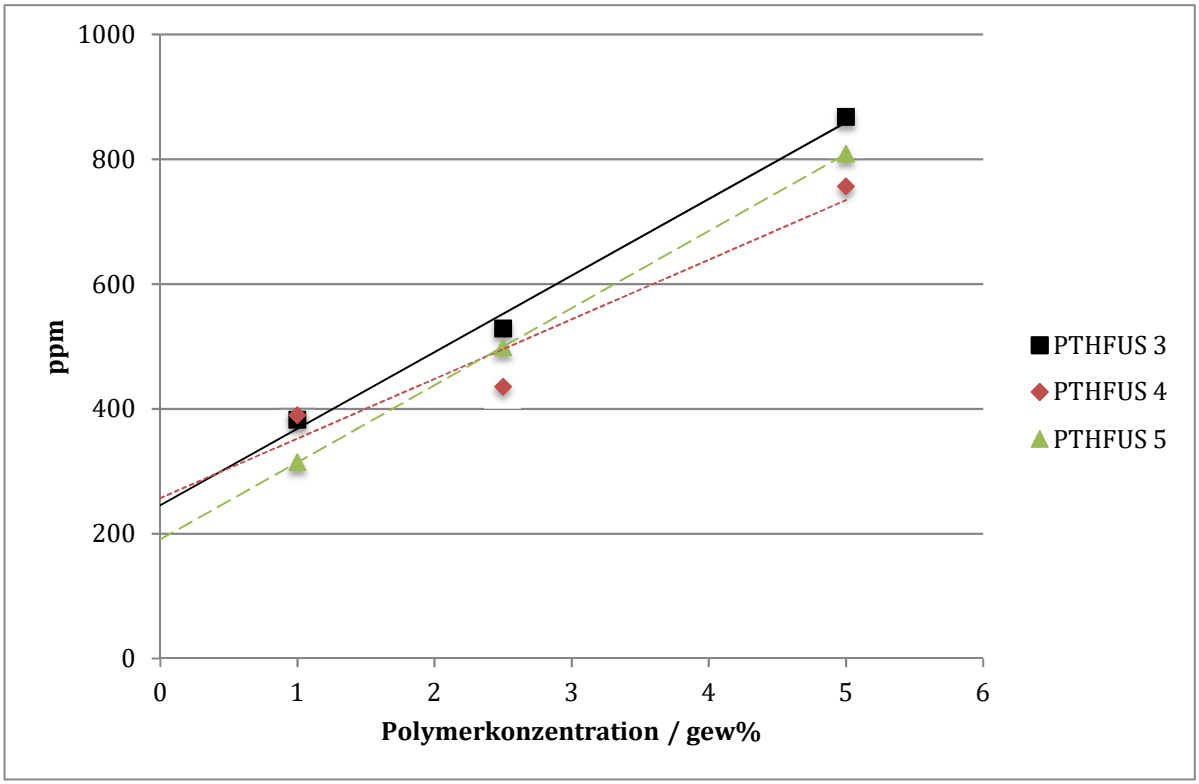


Abbildung 144: Solubilisierung von Carbamazepin in Abhängigkeit zur Polymerkonzentration.

Betrachtet man die Werte in Tabelle 26, erhält man stets bei kleinen PTHFUS-Konzentrationen einen deutlich größeren Faktor als bei höheren Konzentrationen. Diese Tatsache erklärt den von den Pluronics abweichenden Verlauf der Extrapolation. Die Erhöhung der Wirkstoff-konzentration durch PTHFUS-Tenside scheint somit zu einem anderen Mechanismus zu führen.

In Abbildung 145 - Abbildung 148 sind die solubilisierten molaren Wirkstoffmengen pro mol PTHFUS dargestellt. Hier wird die Existenz unterschiedlicher Solubilisierungs-mechanismen weiter bestätigt. Nur bei Fenofibrat werden bei allen Polymer-Konzentrationen ca. die gleichen Wirkstoffmengen pro mol PTHFUS solubilisiert, was auf einen konsistenten Mechanismus hindeutet. Bei den übrigen Wirkstoffen werden mit zunehmender Polymer-Konzentration geringere Wirkstoffmengen pro mol PTHFUS solubilisiert, sodass mit der Extrapolation keine cmc-Werte bzw. Wasserlöslichkeiten ermittelt werden können. Der Wirkstoff Fenofibrat scheint somit die beste Wechselwirkung mit PTHFUS-Mizellen aufzuweisen.

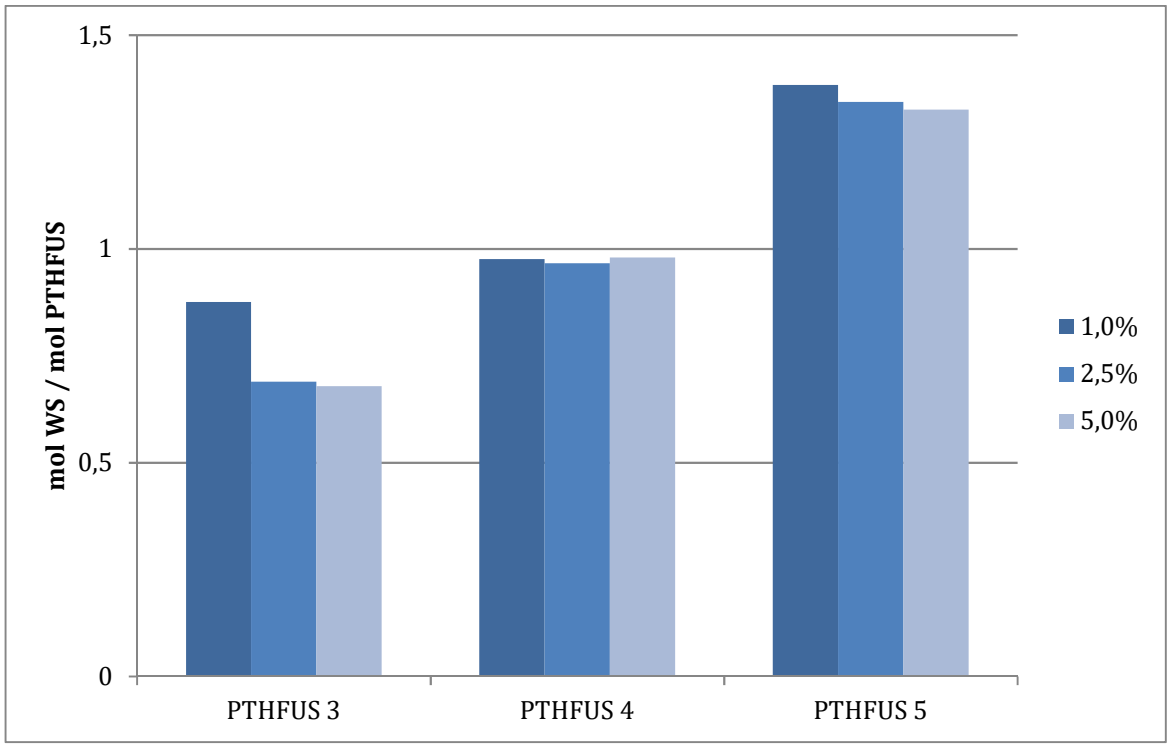


Abbildung 145: Solubilisierung von mol Fenofibrat pro mol PTHFUS.

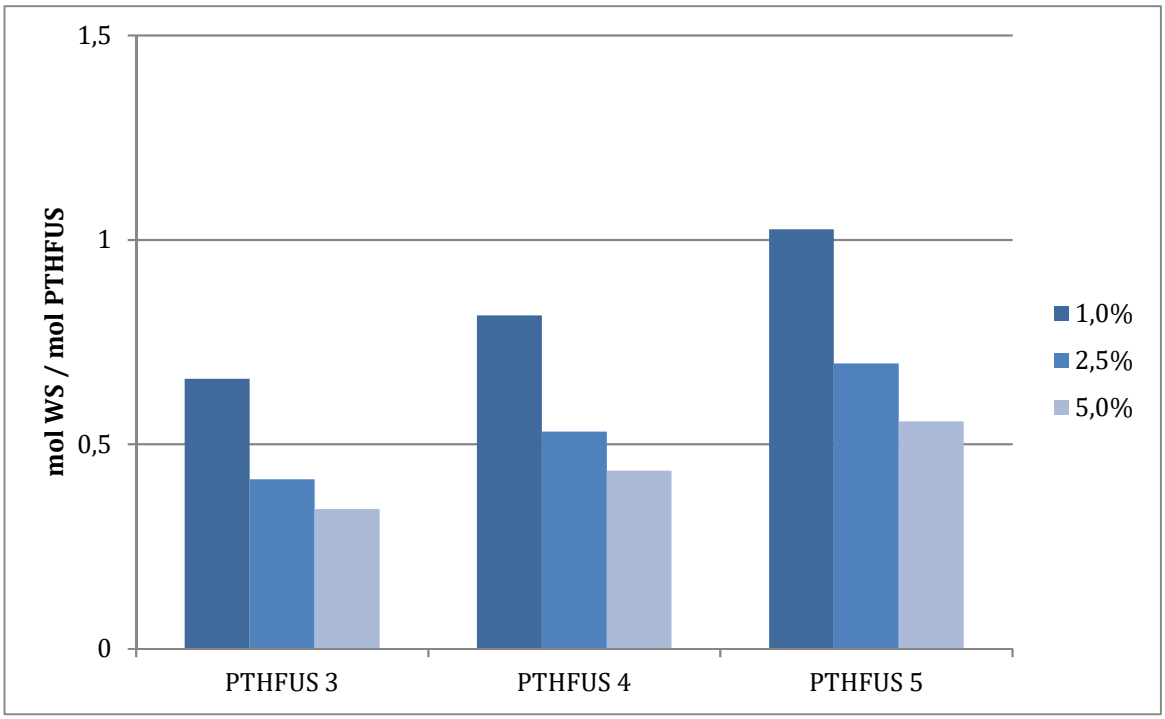


Abbildung 146: Solubilisierung von mol Fluxapyroxadt pro mol PTHFUS.

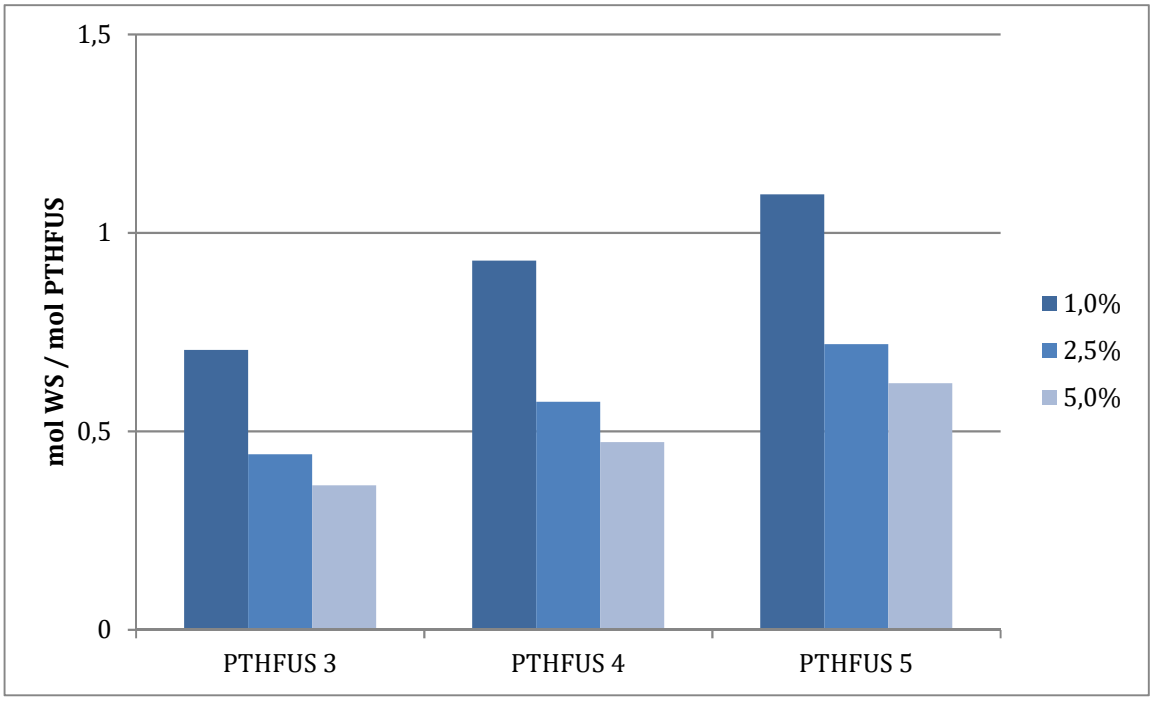


Abbildung 147: Solubilisierung von mol Isoproturon pro mol PTHFUS.

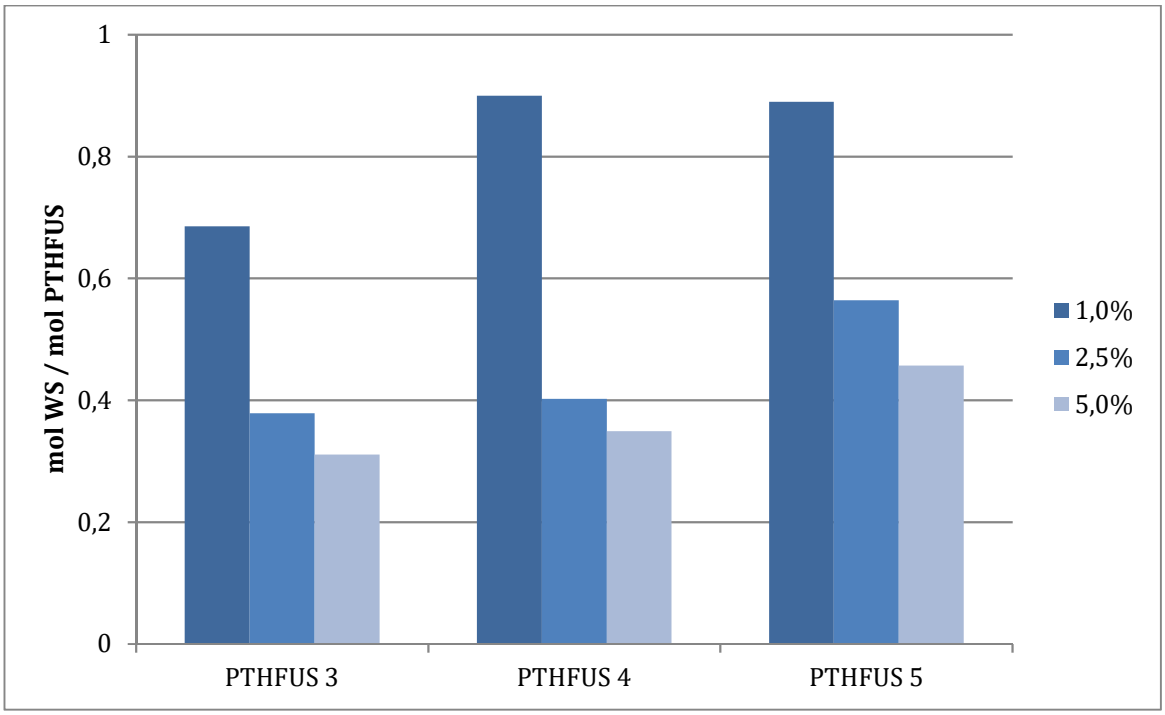


Abbildung 148: Solubilisierung von mol Carbamazepin pro mol PTHFUS.

Durch die Auftragung der solubilisierten Wirkstoffmenge in Abhängigkeit der hydrophoben Monomer-Stoffmengeneinheiten (THF-Stoffmengeneinheiten), erhält man aus der Steigung die Solubilisierung pro mol THF (Abbildung 149 - Abbildung 152). Die Werte sind in Tabelle 28 zusammengefasst, wobei zum Vergleich mit Pluronics PE 10400 die Solubilisierungswerte pro PO-Stoffmengeneinheit gegenübergestellt werden. Der Wirkstoff Fenofibrat weist dabei deutlich bessere

Solubilisierungswerte THF-Stoffmengeneinheit als pro PO-Stoffmengeneinheit auf. Die Werte übertreffen auch die Kapazität der Butronics pro BuO-Stoffmengeneinheit (Tabelle 20) und bestätigen, dass sich die Länge PEO-Ketten sich negativ auf das Solubilisierungsvermögen der Butronics auswirken. **PTHFUS-Tenside zeigen somit von allen bisher eingesetzten Solubilisatoren für den Wirkstoff Fenofibrat nicht nur die höchste Solubilisierung pro gew%, sondern auch die höchste Solubilisierungsleistung pro mol Solubilisator und pro mol hydrophobes Monomer des Solubilisators.** Für die anderen Wirkstoffe werden keine deutlich höheren Werte pro mol THF erreicht. Allerdings sind diese Werte insofern verfälscht, dass bei diesen Werten eine Extrapolation die y-Achse bei zu hohen ppm-Werten schneidet (Abbildung 141 - Abbildung 144). Die Steigung müsste also in Realität steiler sein und die Solubilisierung mol THF höher.

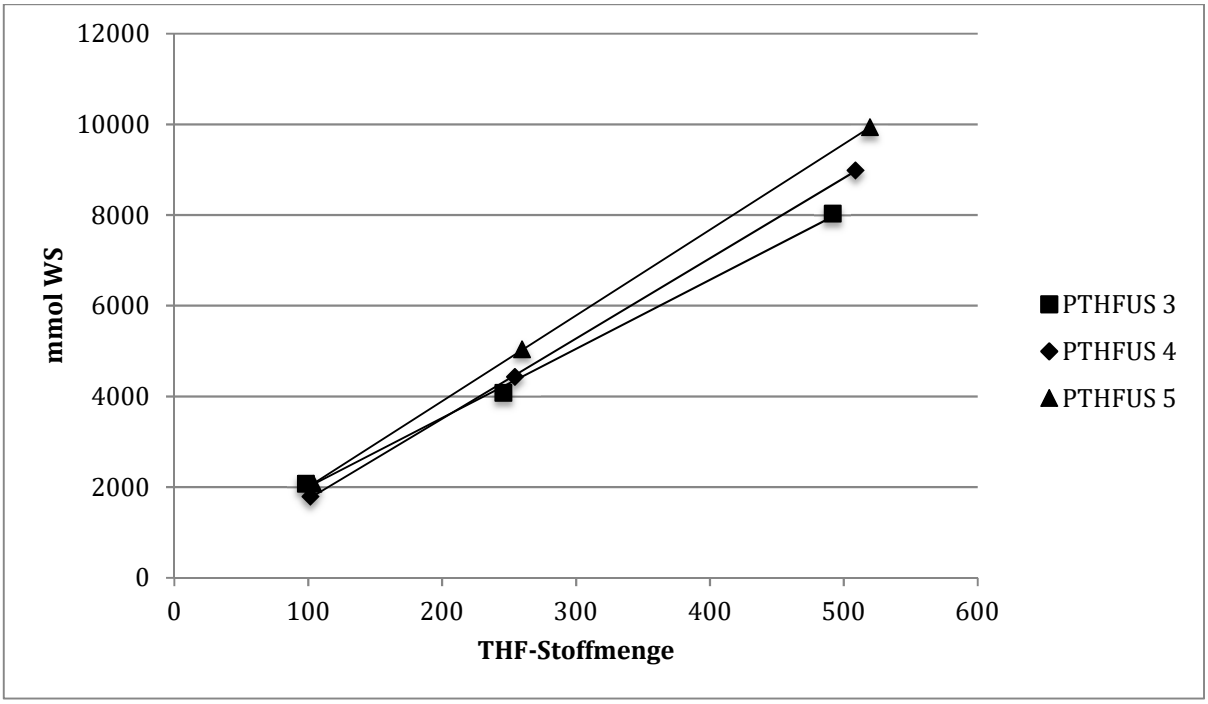


Abbildung 149: Solubilisierung von mol Fenofibrat in Abhängigkeit von der THF-Stoffmenge.

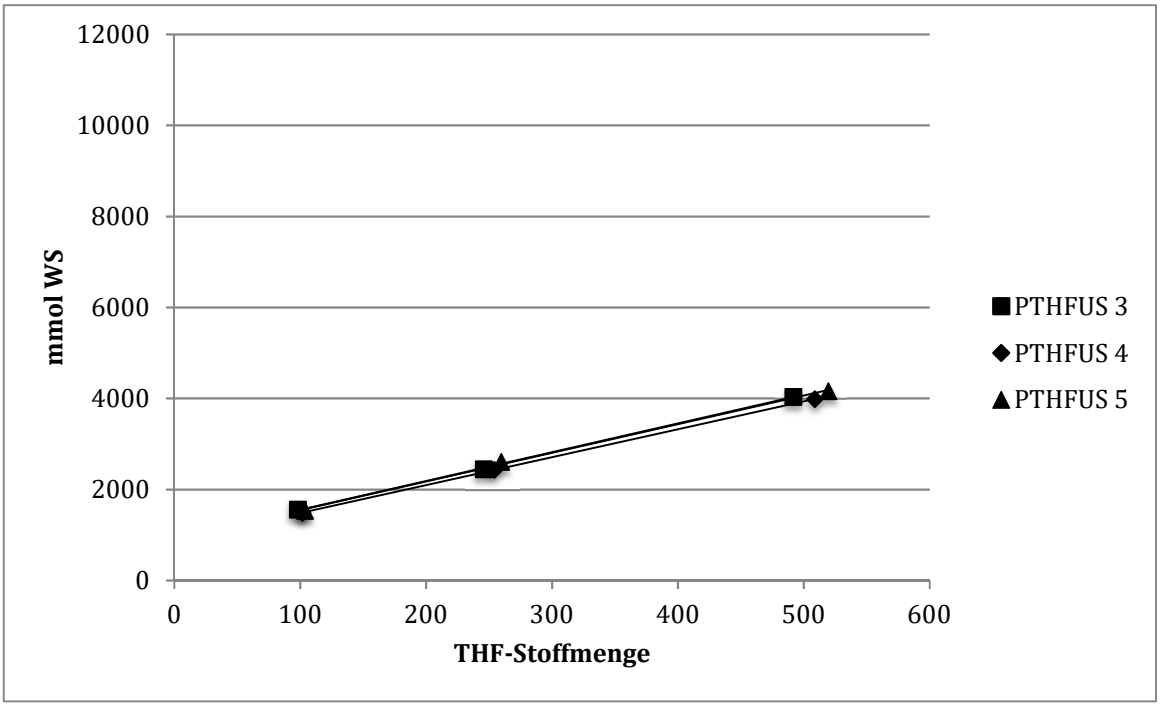


Abbildung 150: Solubilisierung von mol Fluxapyroxad in Abhängigkeit von der THF-Stoffmenge.

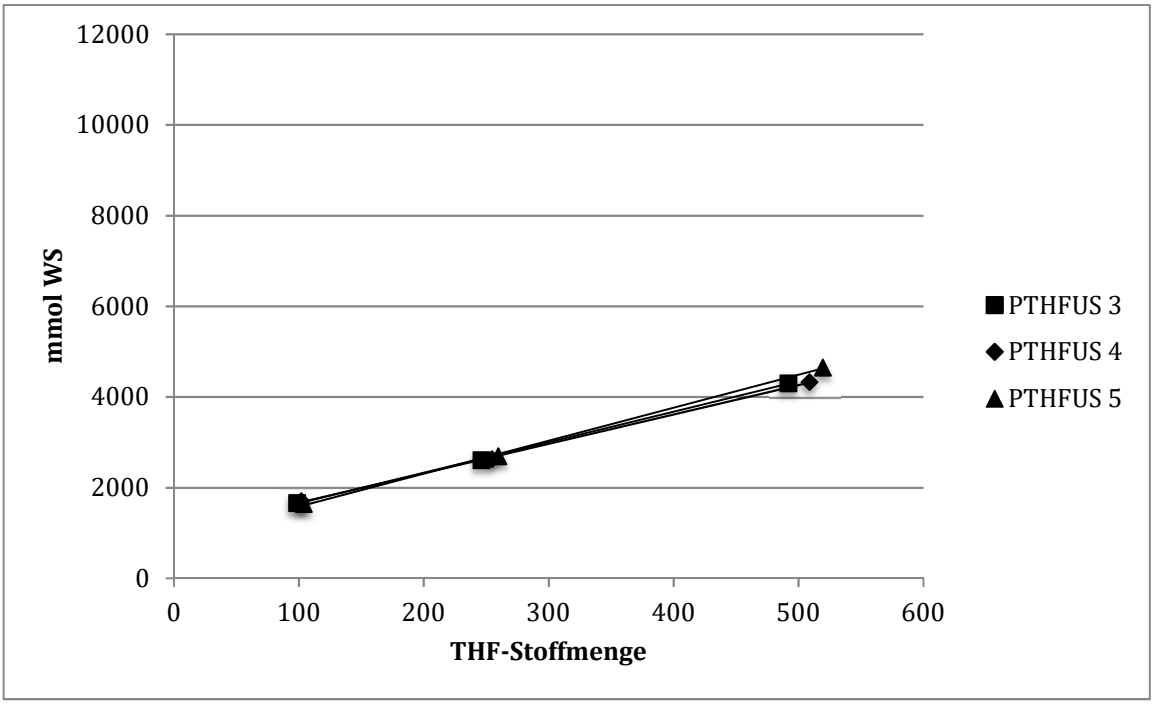


Abbildung 151: Solubilisierung von mol Isoproturon in Abhängigkeit von der THF-Stoffmenge.

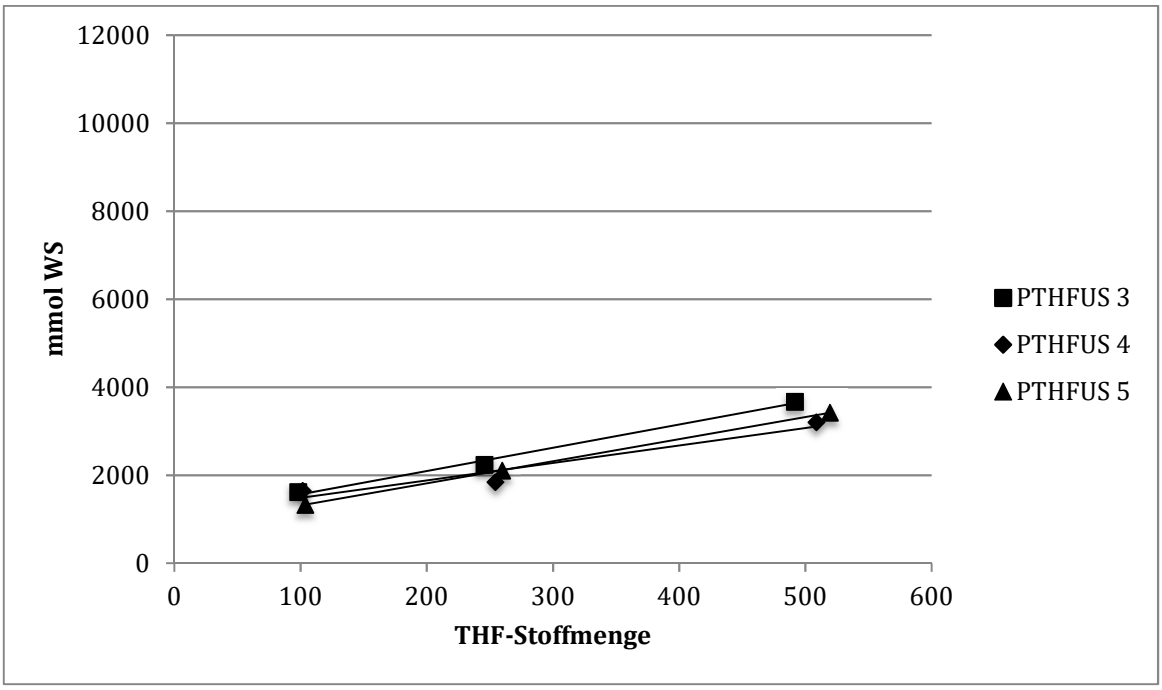


Abbildung 152: Solubilisierung von mol Carbamazepin in Abhängigkeit von der THF-Stoffmenge.

Tabelle 28: Solubilisierte Wirkstoffmeinge pro THF-Stoffmengeneinheit im Vergleich zu pro PO-Stoffmengeneinheit

	Solubilisierung mol WS pro THF-n-Einheit (PTHFUS-3)	Solubilisierung mol WS pro THF-n-Einheit (PTHFUS-4)	Solubilisierung mol WS pro THF-n-Einheit (PTHFUS-5)	Solubilisierung mol WS pro PO-n-Einheit (PE10400)
Fenofibrat	15,23	17,70	18,91	6,35
Fluxapyroxad	6,32	6,13	6,29	4,07
Isoproturon	6,72	6,48	7,27	4,17
Carbamazepin	5,28	3,97	5,03	4,36

V.3.3 SANS-Untersuchung der PTHFUS-Mizellen

Zur Strukturaufklärung der PTHFUS-Mizellen wurden die Systeme mit SANS untersucht. Dazu wurden alle drei hergestellten PTHFUS-Typen jeweils in drei Konzentrationen (1,0; 2,5 und 5 gew%) in D_2O ohne Wirkstoff und bei 5 gew% mit Wirkstoff vermessen. Als Vertreter der hydrophoben Wirkstoffe wurde Fenofibrat eingesetzt. Die polareren Wirkstoffe werden durch Carbamazepin repräsentiert.

In Abbildung 153 sind die Streukurven von PTHFUS-3 Mizellen dargestellt. Sie zeigen einen für **sphärischen Mizellen** typischen Verlauf. Es wird daher das Modell von Kern-Schale-Partikeln mit dem Strukturfaktor harter Kugeln herangezogen. Daraus erhält man unabhängig von der Polymerkonzentration und Anwesenheit von Wirkstoffen einen Mizellkernradius von 10,1 nm was auch anhand der identischen Kurvenverläufe im mittleren q-Bereich ersichtlich wird.

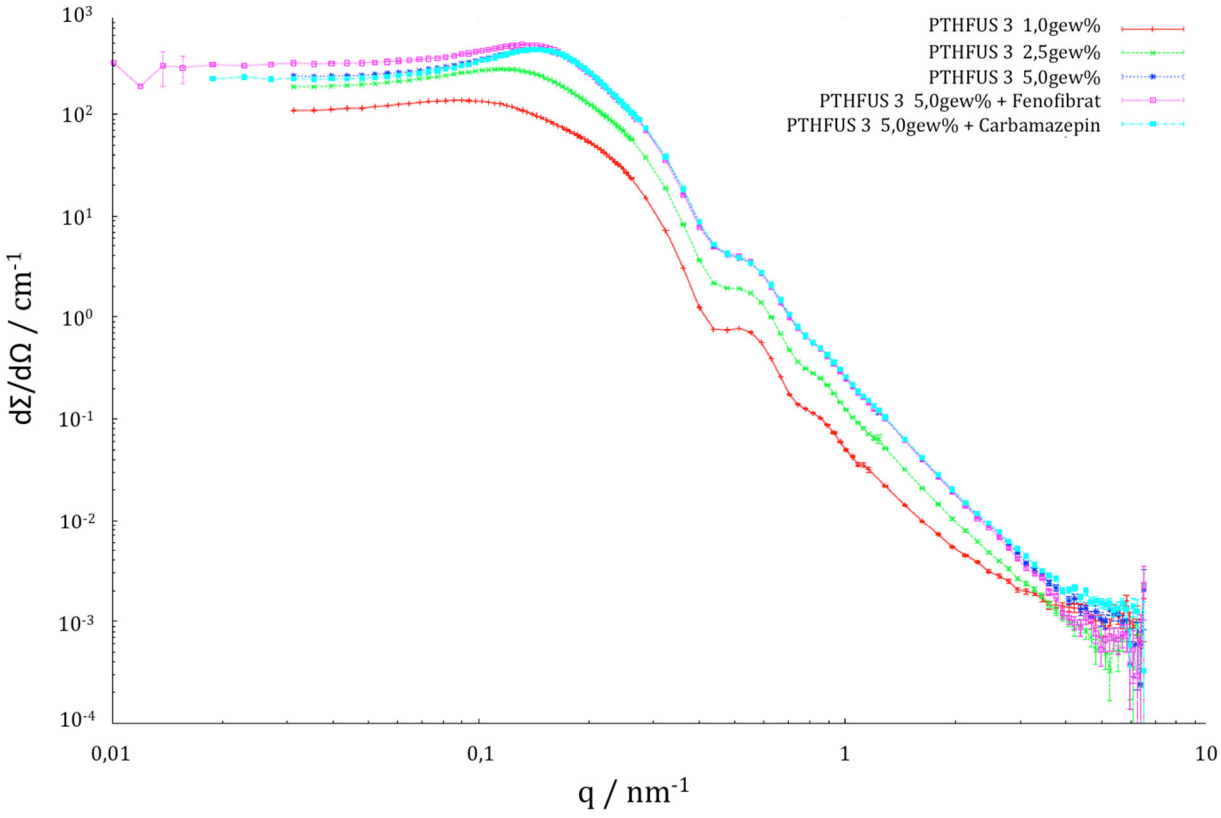


Abbildung 153: Streukurven von PTHFUS-3-Mizellen.

Um den Einfluss der Wirkstoffe zu ermitteln, werden die Kurven von PTHFUS-3 Mizellen mit und ohne Wirkstoff gesondert bei kleinen Streuvektoren betrachtet (Abbildung 154). Dort erkennt man bei Anwesenheit von Fenofibrat eine Verschiebung des Strukturfaktor-Peaks zu kleineren q-Werten, was eine Zunahme der Kernabstände bedeutet. Fenofibrat bewirkt somit eine kleinere Anzahl an Mizellen, während der Radius des Mizellkerns allerdings konstant bleibt. Im Vergleich zu puren PTHFUS-3-Mizellen wird für den Kern jedoch mehr Kontrast erhalten. Es scheint also eine Einlagerung des Fenofibrats in den Mizellkern unter Verdrängung von Wasser stattzufinden, womit der konstante Mizellkernradius und die Kontrastzunahme resultieren würden. Allerdings kann die Abnahme der Dichte an Mizellen damit nicht erklärt werden. Eine Hypothese wäre eine durch Fenofibrat ausgelöste Zunahme der Aggregationszahl; auch eine Erhöhung der cmc wäre möglich, die jedoch im Gegensatz zur Theorie der Wasserverdrängung durch Fenofibrat steht. Eine dadurch erreichte

zusätzliche Hydrophobierung des Kerns würde eher zu einem Absenken der cmc führen. Die Anwesenheit von Carbamazepin zeigt auch hier keinen Einfluss. Es kommt also wie schon bei den Pluronics beobachtet zu keiner Wechselwirkung zwischen Carbamazepin und Mizelle.

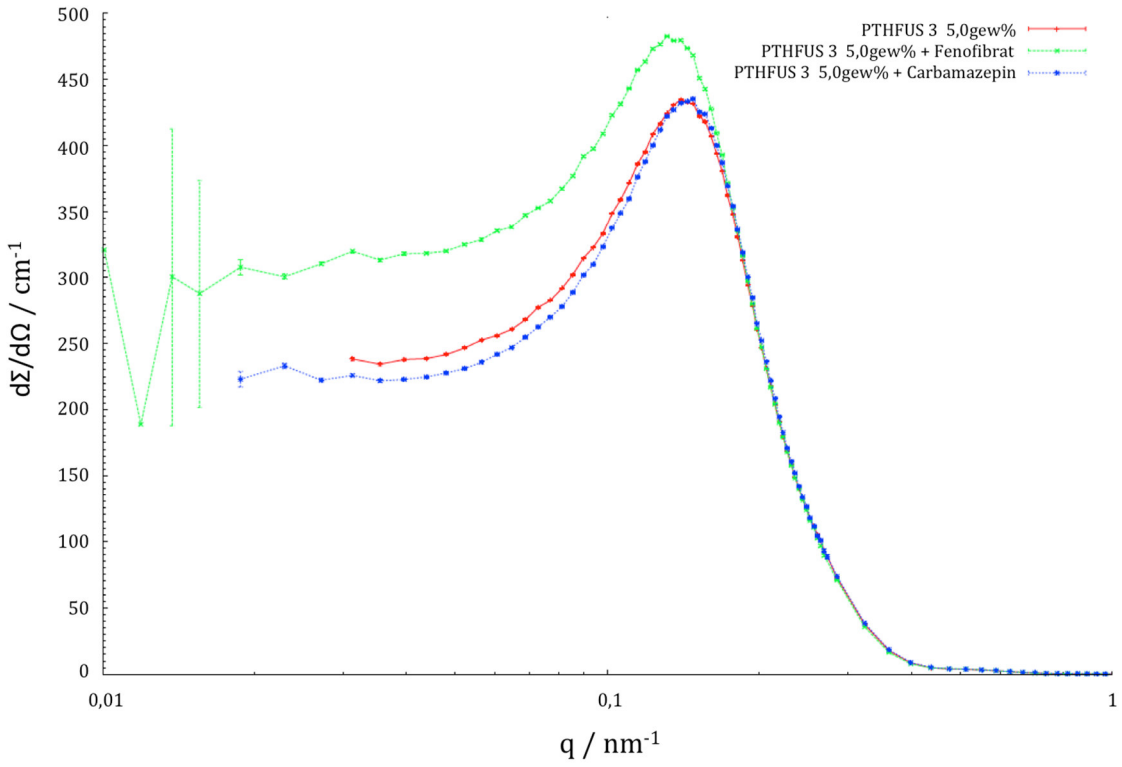


Abbildung 154: Ausschnitt aus den Streukurven von reinen PTHFUS-3-Mizellen und Mizellen mit Wirkstoff bei kleinen Streuvektoren q.

Betrachtet man die Streukurven von PTHFUS-4-Mizellen (Abbildung 155) erkennt man einen deutlichen Unterschied zu denen den Streukurven der PTHFUS-3-Mizellen. Der Kurvenverlauf deutet hier auf **zylindrische Mizellen** hin. Dabei besitzen alle Kurven bei mittleren und großen q-Werten die gleiche Form. Auch hier haben also Polymerkonzentration und die Anwesenheit von Wirkstoff keinen Einfluss auf die Mizellstruktur. Für alle Systeme erhält man somit unter Annahme von zylindrischen Kern-Schale Mizellen mit repulsiven Wechselwirkungen untereinander einen Radius des Mizellkernquerschnitts von 12,4 nm und einer Länge von über 200 nm. Die genaue Länge kann nicht ermittelt werden, da sie sich außerhalb des Messbereichs befindet.

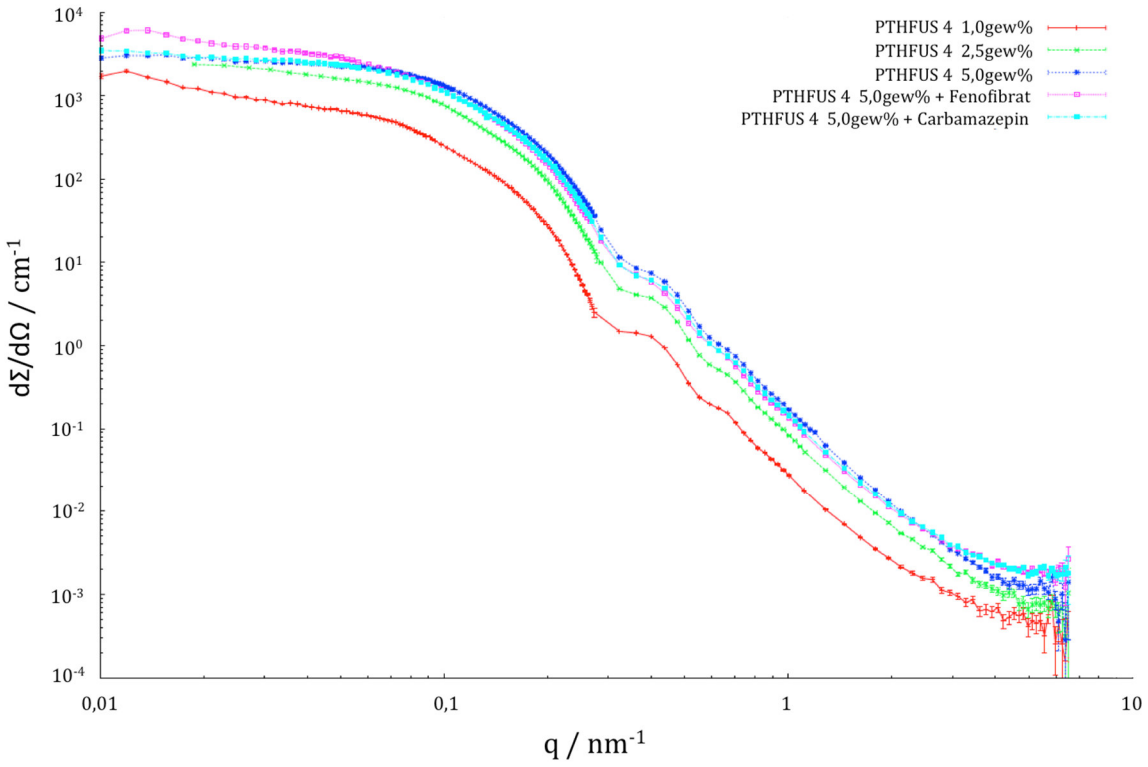


Abbildung 155: Streukurven von PTHFUS-4-Mizellen.

Legt man wiederum den Fokus auf kleine q-Werte (Abbildung 156) und so sieht man dort einen bedeutenden Einfluss von Fenofibrat in Form eines signifikanten Anstiegs, der auf eine deutliche Verlängerung der Mizelle oder auf das Auftreten attraktiver Wechselwirkungen zwischen Mizellen oder auch auf eine Kombination dieser beiden Effekte zurückgeführt werden kann. Carbamazepin zeigt wie erwartet auch hier keine Wechselwirkungen mit PTHFUS-4-Mizellen.

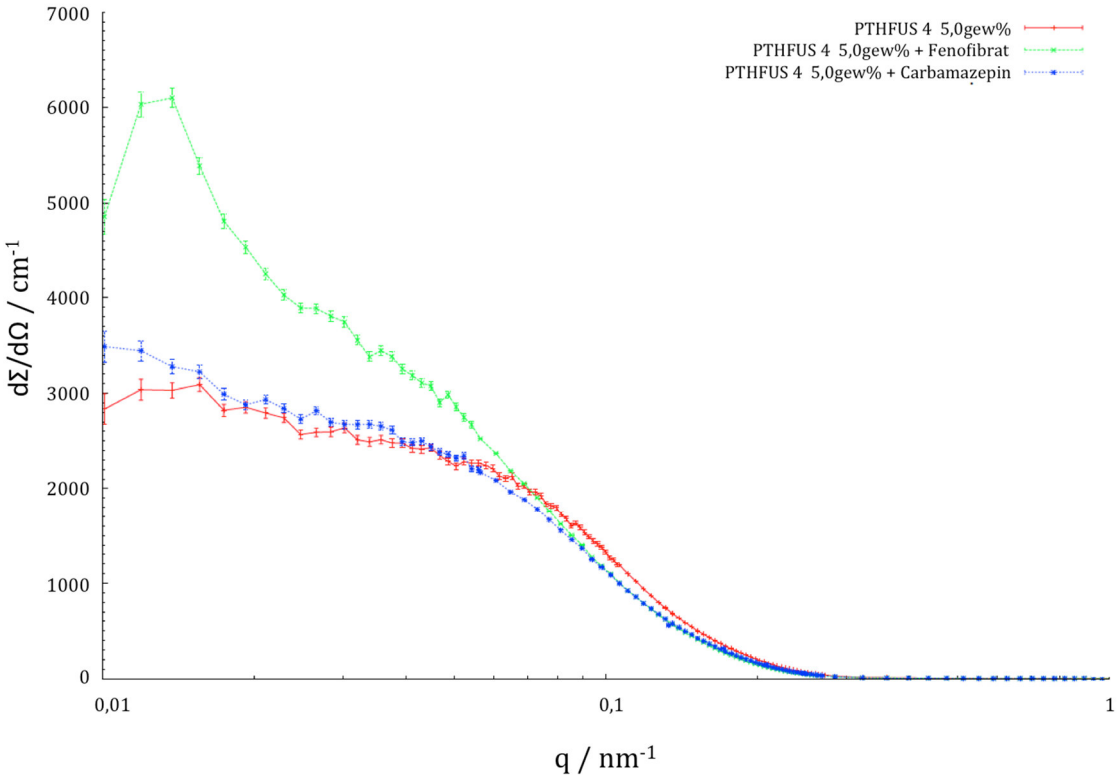


Abbildung 156: Ausschnitt aus den Streukurven von reinen PTHFUS-4-Mizellen und Mizellen mit Wirkstoff bei kleinen Streuvektoren q.

Die Mizellen von PTHFUS-5 weisen dieselben Eigenschaften auf wie Mizelle von PTHFUS-4. Die Auswertung der Streukurven in Abbildung 157 ergibt für alle PTHFUS-5-Systeme zylindrische Mizellen mit einem Radius des Mizellkernquerschnitts von 11,0 nm und einer Länge von ca. 200 nm.

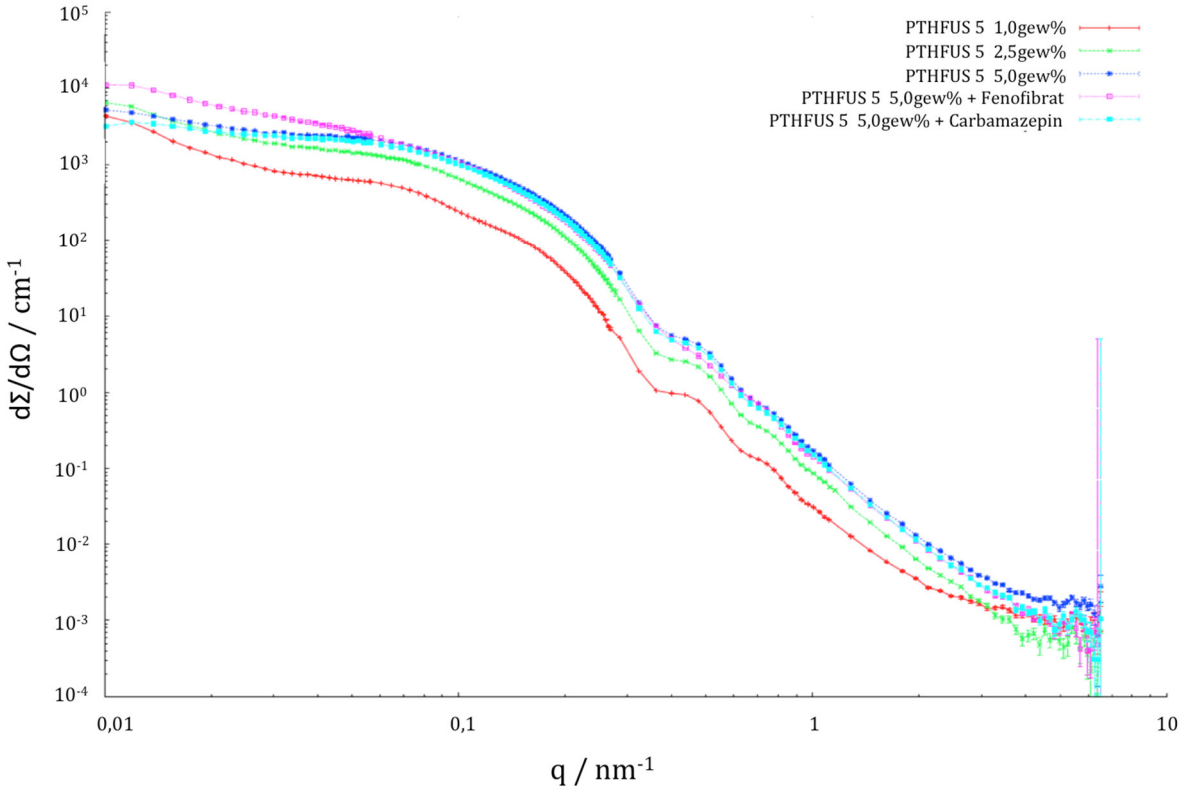


Abbildung 157: Streukurven von PTHFUS-5-Mizellen.

Die Betrachtung des Wirkstoffeinflusses auf den Strukturfaktor (Abbildung 158), zeigt bei Fenofibrat den schon zuvor bei PTHFUS-4 beobachteten Effekt, der auf eine deutliche Verlängerung der Mizelle oder auf das Auftreten attraktiver Wechselwirkungen zurückgeführt werden kann. Carbamazepin bewirkt wie auch bei PTHFUS-4 erneut keine Veränderung des mizellaren Systems.

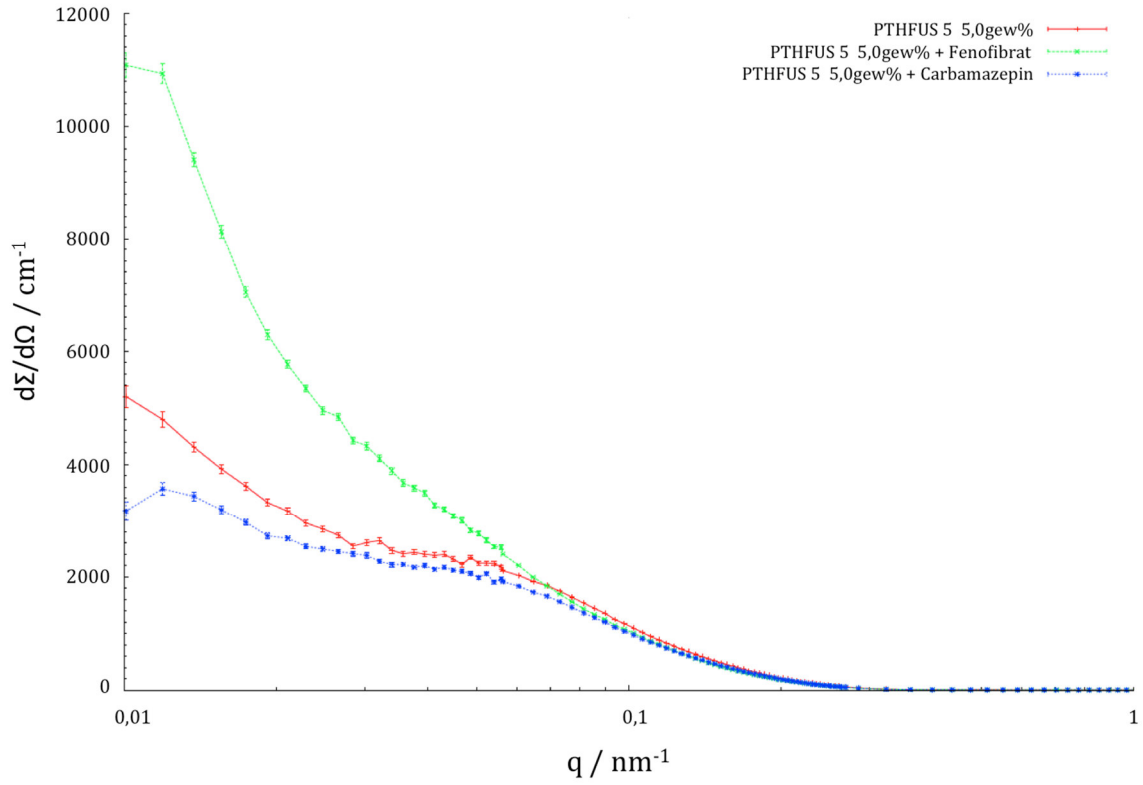


Abbildung 158: Ausschnitt aus den Streukurven von reinen PTHFUS-5-Mizellen und Mizellen mit Wirkstoff bei kleinen Streuvektoren.

V.3.4 Wirkstofflokalisierung in PTHFUS-Systemen mit PFG-NMR

Für eine Wirkstofflokalisierung in PTHFUS-3-Systemen wurde wie zuvor die PFG-NMR-Methode herangezogen. Abbildung 159 - Abbildung 162 zeigen den jeweiligen Abfall des PFG-NMR-Signals des PTHFUS-3 (5 %ig in wässriger Lösung) und den Wirkstoffen (gesättigt), aus dem sich die Diffusionskoeffizienten bestimmen lassen (Tabelle 29). Die Ergebnisse bestätigen die bisher getroffenen Annahmen und zeigen viele Parallelen zu den Pluronics: Die Wirkstoffe Fenofibrat und Fluxapyroxad besitzen einen mit den PTHFUS-3-Mizellen übereinstimmenden Diffusionskoeffizienten und sind somit mizellar solubilisiert. Isoproturon besitzt zu 10 % den gleichen Koeffizienten wie PTHFUS-3, während die restlichen 90 % einen größeren Koeffizienten aufweisen. Isoproturon befindet sich somit zu einem kleinen Teil innerhalb der Mizellen, größtenteils allerdings in der Wasserphase bzw. im dynamischen Gleichgewicht zwischen Wasserphase und Mizelle. Für Carbamazepin misst man ausschließlich einen größeren Diffusions-koeffizienten, wonach es nur in der Wasserphase bzw. im schnellen Austausch mit der Mizelle befindet.

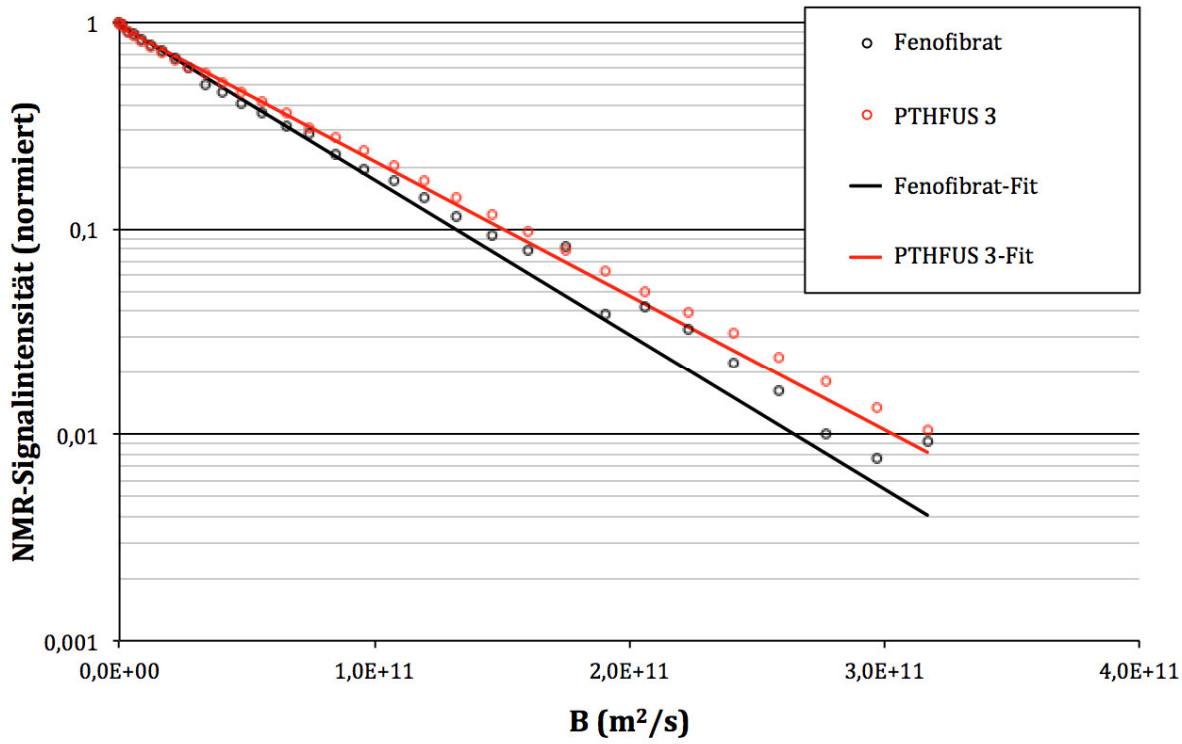


Abbildung 159: PFG-NMR Signalabfall für PTHFUS-3 (5 gew% in D2O) und Fenofibrat.

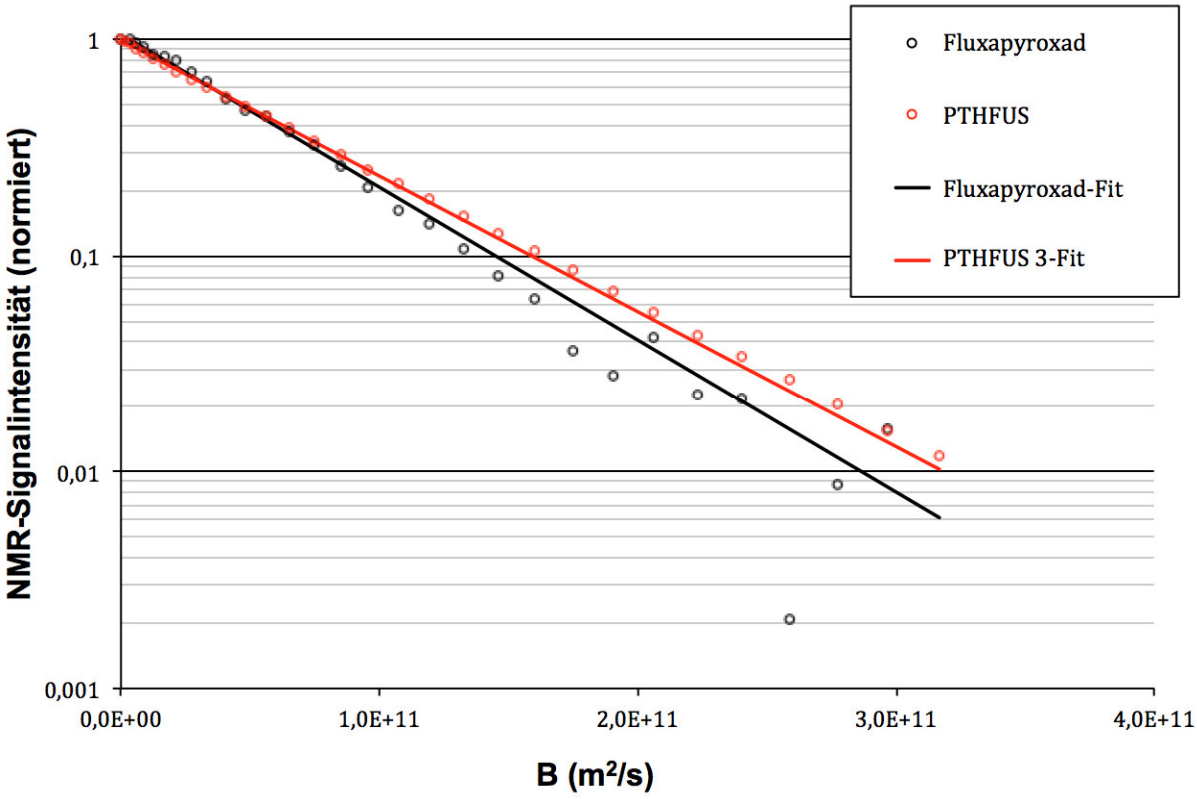


Abbildung 160: PFG-NMR Signalabfall für PTHFUS-3 (5 gew% in D2O) und Fluxapyroxad.

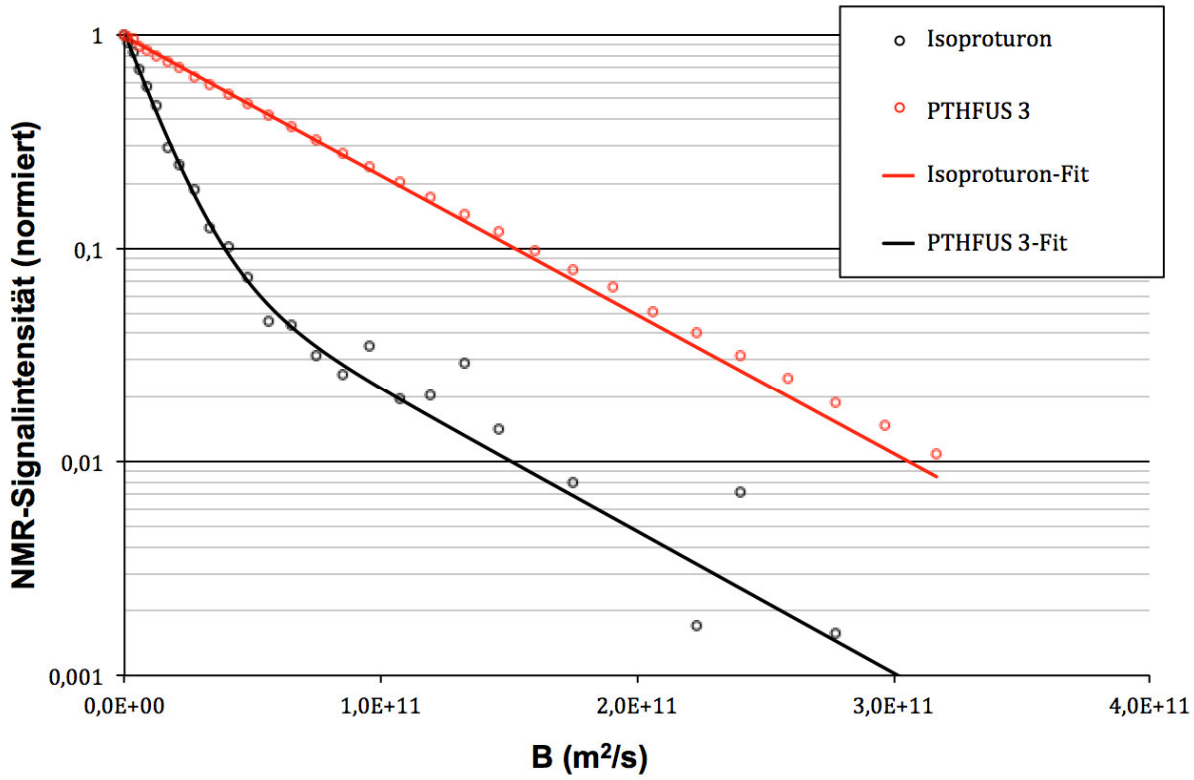


Abbildung 161: PFG-NMR Signalabfall für PTHFUS-3 (5 gew% in D2O) und Isoproturon.

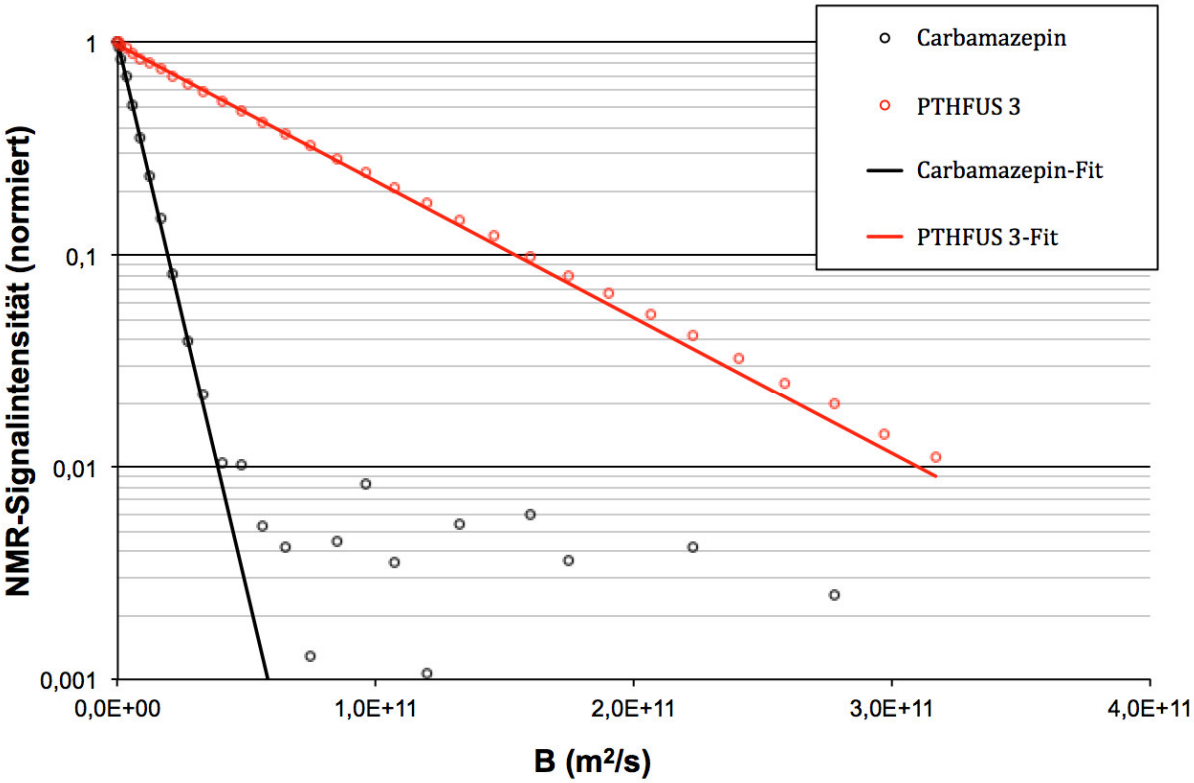


Abbildung 162: PFG-NMR Signalabfall für PTHFUS-3 (5 gew% in D2O) und Carbamazepin.

Tabelle 29: Diffusionskoeffizienten PTHFUS-3 (5%ig in D2O) mit Wirkstoff

	D/ m^2/s
PTHFUS-3	1,5 e^{-11}
Fenofibrat	1,7 e^{-11}
Fluxapyroxad	1,6 e^{-11}
Isoproturon	7,7 e^{-11} (90%)/ 1,5 e^{-11} (10%)
Carbamazepin	1,2 e^{-10}

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Dissertation wurden strukturabhängige Solubilisierungsmechanismen anhand von Pluronics und vier schwer wasserlöslichen Wirkstoffen aus dem Pharma- und Agrarbereich (Fluxapyroxad, Fenofibrat, Isoproturon und Carbamazepin) aufgeklärt. Die mechanistischen Erkenntnisse wurden erfolgreich genutzt, um geeignete Co-Solubilisatoren zu finden und neue Polymer-Solubilisatoren zu synthetisieren, welche die Solubilisierung systematisch verbessern konnten (siehe Schema, Abbildung 163).

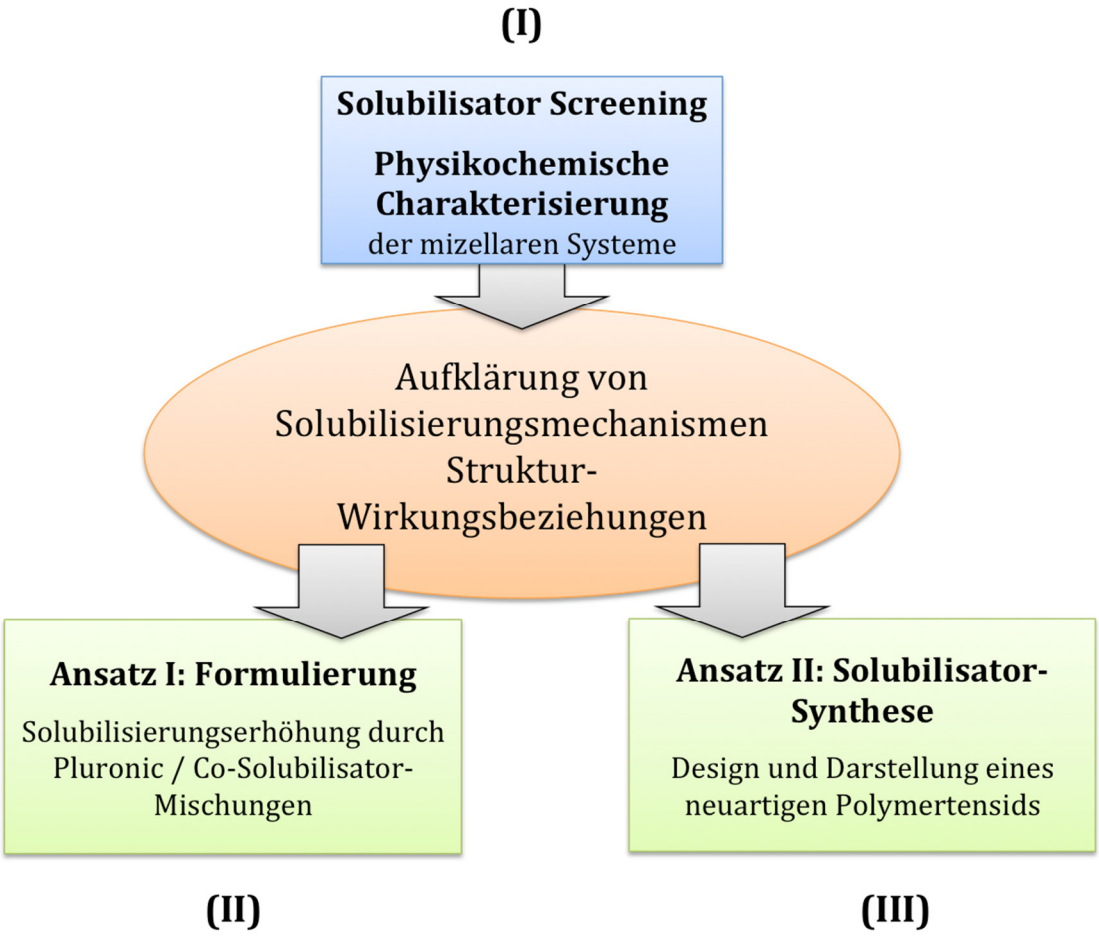
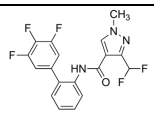
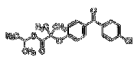
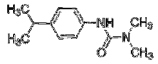
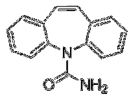


Abbildung 163: Durchgeführte Arbeitsschritte dieser Arbeit

Im ersten Schritt **(I)** wurde mit Hilfe der SoluHTS, einer Hochdurchsatzanlage für Solubilisierungsexperimente, eine Bandbreite unterschiedlicher Solubilisatorsysteme untersucht. Hieraus traten Pluronics als optimale Solubilisatoren für systematische

Struktur-Wirkungsstudien hervor, da sie strukturspezifische Solubilisierungs-kapazitäten mit wirkstoffübergreifender Gültigkeit aufzeigen.
Die Solubilisierung ist nicht nur abhängig von der Struktur der Pluronic-Solubilisatoren, sondern ebenso von der Struktur bzw. der Polarität der Wirkstoffe, wie eine umfassende physikochemische Charakterisierung der Solubilisierungssysteme zeigte. Durch eine Kombination aus SANS (Kleinwinkel-Neutronenstreuung), PFG-NMR, (Feldgradienten-NMR) und NOESY-NMR (Nuclear-Overhauser-Effect Spectroscopy) wurden zwei unterschiedliche Solubilisierungsmechanismen aufgeklärt, die von der Wasserlöslichkeit des reinen Wirkstoffs abhängen (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse zu (I) aus Abbildung 163

		Pure Micelle	Fluxapyroxad	Fenofibrat	Isoproturon	Carbamazepin
Chemische Struktur						
Wasserlöslichkeit		-	5ppm	10ppm	75ppm	150ppm
Screening	Solubilisierung	-	200 x	200 x	7 x	7 x
SANS	Mizellform	Sphärisch Kern/Schale	Sphärisch Kern/Schale	Sphärisch Kern/Schale	Sphärisch Kern/Schale	Sphärisch Kern/Schale
	Mizellgröße	9nm	-	9,4nm	-	9nm
PFG-NMR	Diffusions-koeffizient	2,0 e^{-11} m^2/s	1,5 e^{-11} m^2/s	2,3 e^{-11} m^2/s	2,0 e^{-11} m^2/s 1,7 e^{-10} m^2/s	2,1 e^{-10} m^2/s
NOESY	Räumliche Nähe	-	zu PPO	zu PPO	zu PPO	zu PPO und PEO
Ergebnis						

Isoproturon und Carbamazepin sind mit einer Wasserlöslichkeit von 75 bzw. 150ppm etwas polarer als Fluxapyroxad und Fenofibrat (5 bzw. 10ppm Wasserlöslichkeit). Das Vorhandensein von polaren Gruppen in der Wirkstoff-Struktur wirkt sich ausschlaggebend auf den Solubilisierungsmechanismus aus. Pluronics bilden sphärische Mizellen mit einer Kern-Schale Morphologie, welche die schwer löslichen Wirkstoffe Fluxapyroxad und Fenofibrat mizellar solubilisieren. Dabei liegt der Wirkstoff ausschließlich im Kern der Mizelle vor. Bei Isoproturon ist der Wirkstoff sowohl innerhalb, als auch außerhalb der Mizelle lokalisiert, während sich der etwas polarere Wirkstoff Carbamazepin ausschließlich im schnellen Austausch zwischen Wasserphase und Mizelle befindet und zusätzlich an Polymer-Unimeren angebunden vorliegt (siehe Tabelle 29).

Vor allem die Erkenntnisse über den ersten Mechanismus, d.h. die mizellare Solubilisierung der am schwersten wasserlöslichen Wirkstoffe Fenofibrat und Fluxapyroxad, boten wertvolles Knowhow. Hier konnte die hohe Solubilisierung vornehmlich auf intensive Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und den PPO-Anteilen

der Pluronics zurückgeführt werden. Somit wurden Mischungen aus Pluronic PE10400 mit verschiedenen Homopolymeren formuliert, um die Solubilisierung der schwer löslichen Wirkstoffe Fenofibrat und Fluxapyroxad zu optimieren (Abbildung 163 **(II)**). Die Solubilisierungskapazität dieser Mischungen konnte mit steigender Hydrophobizität des hinzugefügten Homopolymers verbessert werden (Abbildung 164).

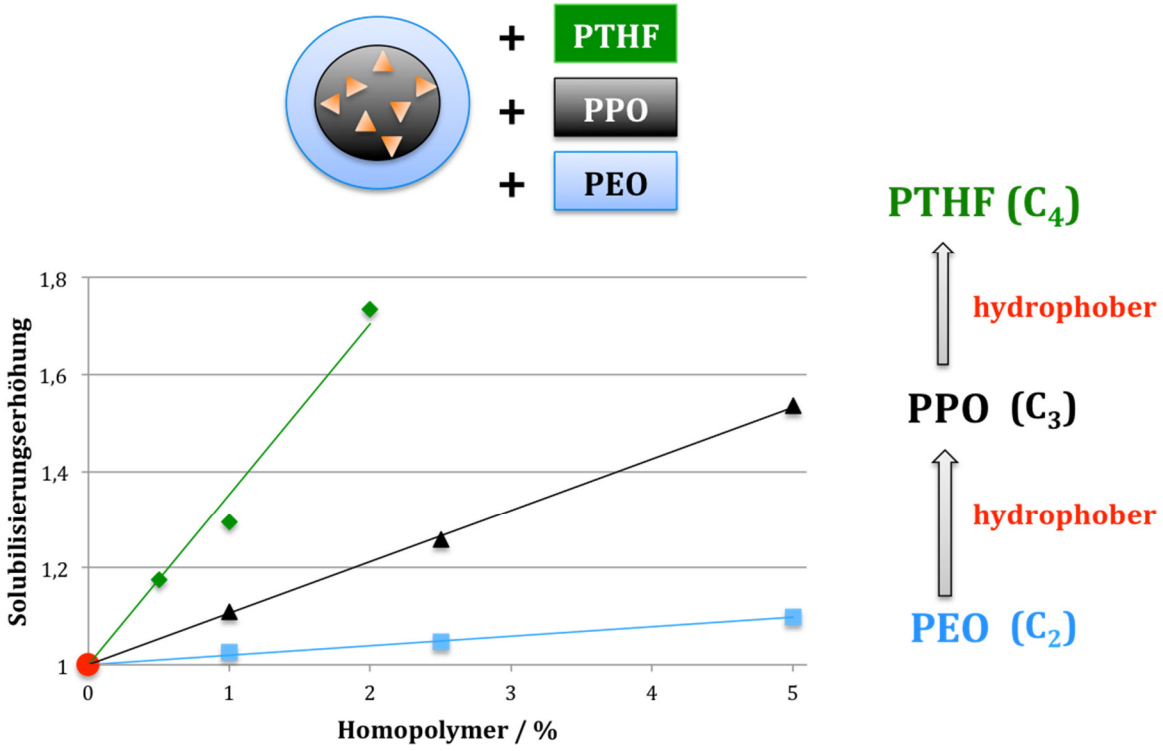


Abbildung 164: Solubilisierungserhöhung von Fenofibrat durch Pluronic PE10400/ Homopolymer-Mischung.

Auf Basis der Formulierungsstudie wurden die mit Pluronics verwandten, jedoch hydrophoberen Butronics als Solubilisatoren getestet. Diese versprechen zwar theoretisch durch ihren hydrophoberen PBuO-Block eine intensivere Wechselwirkung mit schwer löslichen Wirkstoffen, und damit eine bessere Solubilisierung; allerdings sind die verfügbaren Butronics in der Praxis nicht geeignet, da sie instabile Formulierungen bilden oder verhältnismäßig lange PEO-Ketten besitzen, welche einen adversen negativen Effekt auf die Solubilisierungskapazität ausüben.

Mit diesem Hintergrund wurde eine neuartige amphiphile Polymerklasse, PolyTHF-Urethan-Sulfonate, entwickelt, deren hydrophobe Komponente aus PTHF besteht, und damit gegenüber Pluronics bzw. gegenüber PPO eine höhere Hydrophobizität einbringt. Um eine gute Stabilität in wässrigem Medium zu gewährleisten, wurden die PEO-Ketten durch die Einführung anionischer Endgruppen ersetzt. Durch Polyaddition wurde die Solubilisatorsysteme durch Synthese der PTHF-Urethansulfonate realisiert, welche in

drei unterschiedlichen PTHF-Urethan-Blocklängen hergestellt wurde. Alle PTHF-Urethansulfonate zeigen eine signifikant höhere Solubilisierungskapazität als Pluronics (Abbildung 165).

Auch der Vergleich der molaren Solubilisierung in Abhängigkeit von der Stoffmenge der hydrophoben Komponente zeigt, dass mit THF die besten Ergebnisse erreicht werden. Die Solubilisierungen von mol Fenofibrat pro hydrophobe Komponente sind in Tabelle 30 gegenübergestellt. Hier zeigt sich ebenfalls, dass mit BuO höhere Solubilisierungswerte als mit PO erreicht werden. In der Praxis (also Solubilisierung nach gew%) konnte allerdings keine höhere Solubilisierung erreicht werden (s.o.).

Tabelle 31: Solubilisierung von Fenofibrat in Abhängigkeit von der Hydrophob-Stoffmengeneinheit

mol WS pro mol THF (PTHFUS-3)	**mol WS pro mol BuO** (BT7)	**mol WS pro mol PO** (PE10400)
15,23	12,51	6,35

Die erfolgreiche Verbesserung der Solubilisierungskapazität, sowohl durch neue Formulierungen als auch durch die Synthese eines neuartigen Solubilisators, bestätigten letztendlich in der Praxis die Gültigkeit der aufgeklärten Solubilisierungsmechanismen.

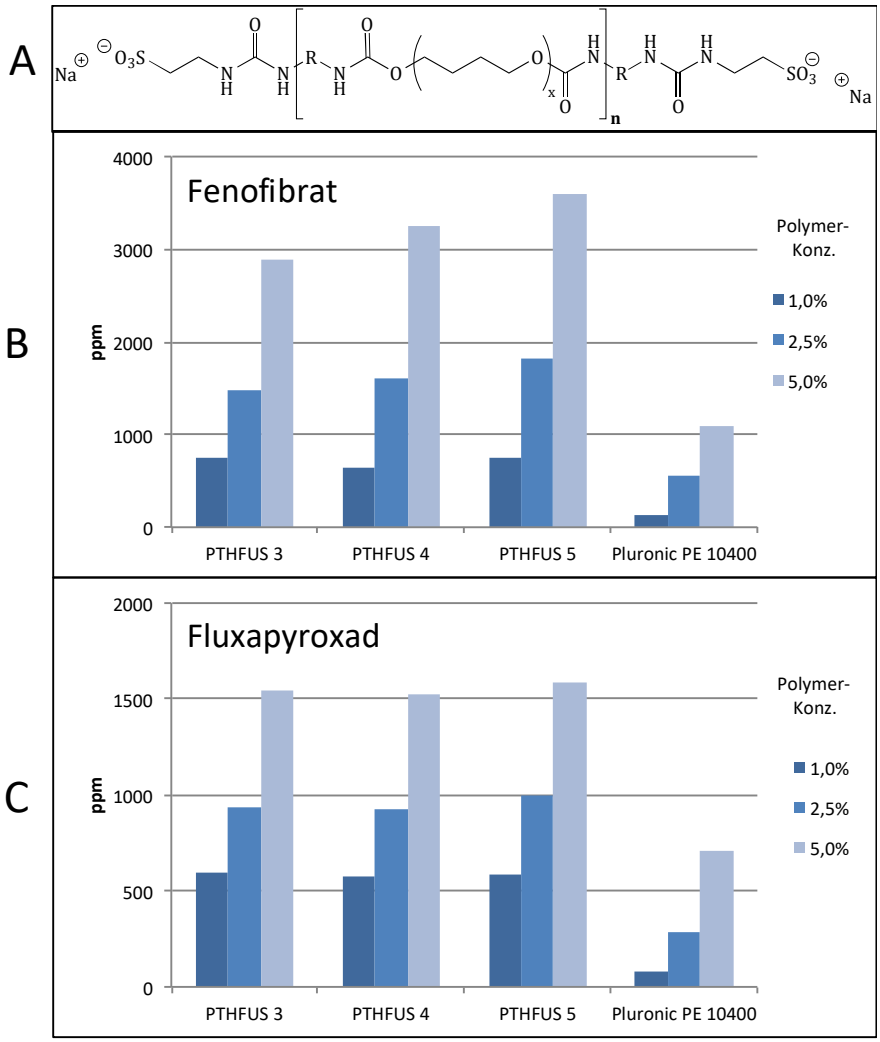


Abbildung 165: Struktur der PTHF-Urethansulfonate. Solubilisierungskapazität der PTHF-Urethansulfonate im Vergleich zu Pluronic PE10400, Fenofibrat (B), Fluxapyroxad (C).

Die in dieser Dissertation durchgeführten Studien können zukünftig auf weitere Solubilisatoren und Wirkstoffe ausgeweitet werden, um ein noch breiteres Verständnis über Struktur-Wirkungsbeziehungen zu erhalten. Eine zielgerichtete Herangehensweise, wie sie in dieser Dissertation demonstriert wurde, bietet im Vergleich zur Trial-and-Error-Methode einen deutlich effektiveren Ansatz, um neue Solubilisatoren zu finden. Sowohl durch Formulierungen als auch auf dem synthetischen Weg ist der Entwicklung neuer Solubilisatorsysteme praktisch keine Grenzen gesetzt. Daher könnten die hier aufgeklärten Struktur-Wirkungsbeziehungen zukünftig ein wichtiges Grundgerüst darstellen, welches die Orientierung auf die grundlegenden Eigenschaften eines erfolgreichen Solubilisierungssystems fokussiert.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Kubowicz, S., et al., *Multicompartment micelles formed by self-assembly of linear ABC triblock copolymers in aqueous medium.* Angewandte Chemie-International Edition, 2005. **44**(33): p. 5262-5265.
2. Drummond, C.J. and C. Fong, *Surfactant self-assembly objects as novel drug delivery vehicles.* Current Opinion in Colloid & Interface Science, 1999. **4**(6): p. 449-456.
3. Kawakami, K., et al., *Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. **28**(1-2): p. 7-14.
4. Torchilin, V.P., *Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems.* Journal of Controlled Release, 2001. **73**(2-3): p. 137-172.
5. Kwon, G.S., *Polymeric micelles for delivery of poorly water-soluble compounds.* Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2003. **20**(5): p. 357-403.
6. Djekic, L., et al., *Investigation of surfactant/cosurfactant synergism impact on ibuprofen solubilization capacity and drug release characteristics of nonionic microemulsions.* International Journal of Pharmaceutics, 2012. **433**(1-2): p. 25-33.
7. Yang, S.-G. and H.-J. Shin, *The Functional Behaviors of Cosurfactant in Design of Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems.* Journal of Pharmaceutical Investigation, 2010. **40**(5): p. 263-267.
8. Fisher, O.Z., A. Khademhosseini, and N.A. Peppas, *Drug Delivery: Nanoscale Devices.* Encyclopedia of Materials: Science and Technology, 2010: p. 1-9.
9. McKeage, M.J., et al., *Role of lipophilicity in determining cellular uptake and antitumour activity of gold phosphine complexes.* Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2000. **46**(5): p. 343-350.
10. Mulqueen, P., *Recent advances in agrochemical formulation.* Advances in Colloid and Interface Science, 2003. **106**: p. 83-107.
11. Lipper, R.A., *How can we optimize selection of drug development candidates from many compounds at the discovery stage?* Mod Drug Discov, 1999. **2(1)**: p. 55-60.
12. Lipinski, C.A., *Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability.* Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2000. **44**(1): p. 235-249.
13. Mukesh, D., *Review on various techniques für Solubilization of Poorly Soluble Drugs.* Internationale Pharmaceutica Scienca, 2012. **2**(3): p. 28-35.
14. Seedher, N. and M. Kanojia, *Co-solvent solubilization of some poorly-soluble antidiabetic drugs.* Pharmaceutical Development and Technology, 2009. **14**(2): p. 185-192.
15. Seedher, N. and S. Bhatia, *Solubility enhancement of cox-2 inhibitors using various solvent systems.* AAPS PharmSciTech, 2003. **4**(3): p. 36-44.
16. Junghanns, J.U., et al., *SolEmuls((R)) technology: A way to overcome the drawback of parenteral administration of insoluble drugs.* Pharmaceutical Development and Technology, 2007. **12**(5): p. 437-445.
17. Akkar, A. and R.H. Muller, *Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls technology.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2003. **56**(1): p. 29-36.
18. Akkar, A. and R.H. Muller, *Formulation of intravenous Carbamazepine emulsions by SolEmuls (R) technology.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2003. **55**(3): p. 305-312.
19. Dollo, G., et al., *Spray-dried redispersible oil-in-water emulsion to*

improve oral bioavailability of poorly soluble drugs. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2003. **19**(4): p. 273-280.
20. Constantinides, P.P., A. Tustian, and D.R. Kessler, *Tocol emulsions for drug solubilization and parenteral delivery.* Advanced Drug Delivery Reviews, 2004. **56**(9): p. 1243-1255.
21. Gupta, S. and S.P. Moulik, *Biocompatible microemulsions and their prospective uses in drug delivery.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008. **97**(1): p. 22-45.
22. Lawrence, M.J. and G.D. Rees, *Microemulsion-based media as novel drug delivery systems.* Advanced Drug Delivery Reviews, 2000. **45**(1): p. 89-121.
23. Lee, V.H.L., *Enzymatic Barriers to Peptide and Protein-Absorption.* Crc Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1988. **5**(2): p. 69-97.
24. Serajuddin, A.T.M., *Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999. **88**(10): p. 1058-1066.
25. Leuner, C. and J. Dressman, *Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000. **50**(1): p. 47-60.
26. Keck, C.M. and R.H. Muller, *Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006. **62**(1): p. 3-16.
27. Gao, L., D.R. Zhang, and M.H. Chen, *Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system.* Journal of Nanoparticle Research, 2008. **10**(5): p. 845-862.
28. Jacobs, C., O. Kayser, and R.H. Muller, *Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide.* International Journal of Pharmaceutics, 2000. **196**(2): p. 161-164.
29. Van Eerdenbrugh, B., G. Van den Mooter, and P. Augustijns, *Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products.* International Journal of Pharmaceutics, 2008. **364**(1): p. 64-75.
30. de Waard, H., W.L.J. Hinrichs, and H.W. Frijlink, *A novel bottom-up process to produce drug nanocrystals: Controlled crystallization during freeze-drying.* Journal of Controlled Release, 2008. **128**(2): p. 179-183.
31. Stella, V.J. and K.W. Nti-Addae, *Prodrug strategies to overcome poor water solubility.* Advanced Drug Delivery Reviews, 2007. **59**(7): p. 677-694.
32. Fleisher, D., R. Bong, and B.H. Stewart, *Improved oral drug delivery: Solubility limitations overcome by the use of prodrugs.* Advanced Drug Delivery Reviews, 1996. **19**(2): p. 115-130.
33. Bibby, D.C., N.M. Davies, and I.G. Tucker, *Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems.* International Journal of Pharmaceutics, 2000. **197**(1-2): p. 1-11.
34. Challa, R., et al., *Cyclodextrins in drug delivery: An updated review.* Aaps Pharmscitech, 2005. **6**(2).
35. Götte, E., *Vorschläge zur Terminologie der grenzflächenaktiven amphiphilen Verbindungen.* Fette, Seifen, Anstrichmittel, 1960. **62**: p. 789-790.
36. Fish, W.W., J.A. Reynolds, and C. Tanford, *Gel Chromatography of Proteins in Denaturing Solvents - Comparison between Sodium Dodecyl Sulfate and Guanidine Hydrochloride as Denaturants.* Journal of Biological Chemistry, 1970. **245**(19): p. 5166-&.
37. Matsumoto, S., Y. Kita, and D. Yonezawa, *Attempt at Preparing Water-in-Oil-in Waster Multiple-Phase Emulsions.* Journal of Colloid and Interface Science, 1976. **57**(2): p. 353-361.
38. Schmolka, I.R., *Review of Block Polymer Surfactants.* Journal of the American Oil Chemists Society, 1977. **54**(3): p. 110-116.
39. Kabanov, A.V., E.V. Batrakova, and V.Y. Alakhov, *Pluronic (R) block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery.* Journal of Controlled Release, 2002. **82**(2-3): p. 189-212.
40. Zhang, L.F. and A. Eisenberg, *Multiple Morphologies of Crew-Cut Aggregates of Polystyrene-b-Poly(acrylic acid) Block-Copolymers.* Science, 1995. **268**(5218): p. 1728-1731.
41. Wilhelm, M., et al., *Polymer Micelle Formation - Poly(styrene-ethylene oxide) Block Copolymer Micelle*

Formation in Water - A Fluorescence Probe Study. Macromolecules, 1991. **24**(5): p. 1033-1040.
42. Mortensen, K. and Y. Talmon, *Cryo-TEM and SANS microstructural study of pluronic polymer solutions.* Macromolecules, 1995. **28**(26): p. 8829-8834.
43. Tuzar, Z. and P. Kratochvil, *Block anf GRAFT Copolymer Micelles in Solution.* Advances in Colloid and Interface Science, 1976. **6**(3): p. 201-232.
44. Minoda, M., M. Sawamoto, and T. Higashimura, *Amphiphilic Block Copolymer of Vinyl Ethers by living Cationic Polymerization.* Macromolecules, 1990. **23**(7): p. 1897-1901.
45. Yamada, K., et al., *Amphiphilic block and statistical copolymers with pendant glucose residues: Controlled synthesis by living cationic polymerization and the effect of copolymer architecture on their properties.* Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry, 2001. **39**(4): p. 459-467.
46. Nasongkla, N., et al., *cRGD-functionalized polymer micelles for targeted doxorubicin delivery.* Angewandte Chemie-International Edition, 2004. **43**(46): p. 6323-6327.
47. Tian, H.Y., et al., *Biodegradable cationic PEG-PEI-PBLG hyperbranched block copolymer: synthesis and micelle characterization.* Biomaterials, 2005. **26**(20): p. 4209-4217.
48. Muhlebach, A., S.G. Gaynor, and K. Matyjaszewski, *Synthesis of amphiphilic block copolymers by atom transfer radical polymerization (ATRP).* Macromolecules, 1998. **31**(18): p. 6046-6052.
49. Cheng, G.L., et al., *Amphiphilic cylindrical core-shell brushes via a "grafting from" process using ATRP.* Macromolecules, 2001. **34**(20): p. 6883-6888.
50. Jiang, J.Q., X. Tong, and Y. Zhao, *A new design for light-breakable polymer micelles.* Journal of the American Chemical Society, 2005. **127**(23): p. 8290-8291.
51. York, A.W., S.E. Kirkland, and C.L. McCormick, *Advances in the synthesis of amphiphilic block copolymers via RAFT polymerization: Stimuli-responsive drug and gene delivery.* Advanced Drug Delivery Reviews, 2008. **60**(9): p. 1018-1036.
52. Voronov, A., et al., *Invertible architectures from amphiphilic polyesters.* Langmuir, 2006. **22**(5): p. 1946-1948.
53. Voronov, A., et al., *Mechanism of Silver Ion Reduction in Concentrated Solutions of Amphiphilic Invertible Polyesters in Nonpolar Solvent at Room Temperature.* Langmuir, 2008. **24**(21): p. 12587-12594.
54. Oertel, G., *Polyurethane Handbook*. 1985, Munich: Carl Hanser Verlag.
55. McBain, M.E.L. and E. Hutchinson, *Solubilization and Related Phenomena*. Vol. 1. 1955, New York: Academic Press Inc.
56. Rosen, M.J., *Surfactants and Interfacial Phenomena*. Vol. 2. 1989, New York: John Wiley&Sons.
57. Elworthy, P.H., A.T. Florence, and C.B. Macfarlane, *Solubilization by Surface Active Agents*. 1968, London: Chapman and Hall.
58. Attwood, D. and A.T. Florence, *Surfactant Systems: Their chemistry, pharmacy and biology*. 1983, London, New York: Chapman and Hall.
59. Faller, B. and P. Ertl, *Computational approaches to determine drug solubility.* Advanced Drug Delivery Reviews, 2007. **59**(7): p. 533-545.
60. Pudipeddi, M. and A.T.M. Serajuddin, *Trends in solubility of polymorphs.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005. **94**(5): p. 929-939.
61. Yu, L., S.M. Reutzel, and G.A. Stephenson, *Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy.* Pharmaceutical Science & Technology Today, 1998. **1**(3): p. 118-127.
62. Amidon, G.L., et al., *A theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification - The Correlation of In-Vitro Drug Product Dissolution and In-Vivo Bioavailability.* Pharmaceutical Research, 1995. **12**(3): p. 413-420.
63. Astafieva, I., X.F. Zhong, and A. Eisenberg, *Critical Micellization Phenomena in Block Polyelectrolyte Solutions.* Macromolecules, 1993. **26**(26): p. 7339-7352.
64. Gao, Z.S. and A. Eisenberg, *A Model of Micellization for Block-Copolymers in Solutions.* Macromolecules, 1993. **26**(26): p. 7353-7360.
65. Ismail, A.A., M.W. Gouda, and M.M. Motawi, *Micellar Solubilization of Barbiturates. 1. Solubilities of certain Barbiturates in Polysorbates of Varying Hydrophobic Chain Length.* Journal of

Pharmaceutical Sciences, 1970. **59**(2): p. 220-&.
66. Rangel-Yagui, C.O., A. Pessoa, and L.C. Tavares, *Micellar solubilization of drugs.* Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2005. **8**(2): p. 147-163.
67. Bates, T.R., M. Gibaldi, and J.L. Kanig, *Solubilizing Properties of Bile Salt Solutions. 1. Effect of Temperature and Bile Salt Concentration on Solubilization of Glutethimide Griseofulvin and Hexestrol.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 1966. **55**(2): p. 191-&.
68. Schick, M.J., *Effect of Temperature on Critical Micelle Concentration of Nonionic Detergents - Thermodynamics of Micelle Formation.* Journal of Physical Chemistry, 1963. **67**(9): p. 1796-&.
69. Alexandridis, P., T. Nivaggioli, and T.A. Hatton, *Temperature Effects on Structural-Properties of Pluronic P104 an F108 PEO-PPO-PEO Block-Copolymer Solutions.* Langmuir, 1995. **11**(5): p. 1468-1476.
70. Sugihara, G., et al., *Effects of pH, PNA and Temperature on Micelle Formation and Solubilization od Cholesterol in Aqueous-Solutions of Bile-Salts.* Journal of Physical Chemistry, 1982. **86**(14): p. 2784-2788.
71. Jinno, J., et al., *Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: The combined effect of pH and surfactant.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000. **89**(2): p. 268-274.
72. Sheng, J.J., et al., *Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: Effects of pH combined with surfactant.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006. **29**(3-4): p. 306-314.
73. Corrin, M.L. and W.D. Harkins, *Determination of the Critical Concentration for Micelle Formation in Solutions of Colloidal Electrolytes by the Spectral Change of a Dye.* Journal of the American Chemical Society, 1947. **69**(3): p. 679-683.
74. Aswal, V.K. and P.S. Goyal, *Dependence of the size of micelles on the salt effect in ionic micellar solutions.* Chemical Physics Letters, 2002. **364**(1-2): p. 44-50.
75. Zana, R., et al., *Effect of Alcohol on The Properties of Micellar Sytems. 1. Critical Mizellization Concentration, Micelle Molecular-Weight and Ionization Degree, and Solubility of Alcohols in Micellar Solutions.* Journal of Colloid and Interface Science, 1981. **80**(1): p. 208-223.
76. Herzfeld, S.H., M.L. Corrin, and W.D. Harkins, *The Effect of Alcohols and Salts on the Critical Micelle Concentration of Dodecylammonium Chloride.* Journal of Physical and Colloid Chemistry, 1950. **54**(2): p. 271-283.
77. Forland, G.M., et al., *The Effect of Medium-Chain Length Alcohols on the Micellar Properties of Sodium Dodecyl-Sulfate in Sodium-Chloride Solutions.* Journal of Colloid and Interface Science, 1994. **164**(1): p. 163-167.
78. Kataoka, K., et al., *Block-Copolymer Micelles as Vehicles for Drug Delivery.* Journal of Controlled Release, 1993. **24**(1-3): p. 119-132.
79. Kwon, G.S. and K. Kataoka, *Block-Copolymer Micelles as long-ciculating Drug Vehicles.* Advanced Drug Delivery Reviews, 1995. **16**(2-3): p. 295-309.
80. Hurter, P.N. and T.A. Hatton, *Solubilization of Polycyclic Aromatic-Hydrocarbons by Poly(ethylene oxide-propylene oxide) Block Copolymer Micelles - Effect of Polymer Structure.* Langmuir, 1992. **8**(5): p. 1291-1299.
81. Allen, C., D. Maysinger, and A. Eisenberg, *Nano-engineering block copolymer aggregates for drug delivery.* Colloids and Surfaces B-Biointerfaces, 1999. **16**(1-4): p. 3-27.
82. Nagarajan, R., M. Barry, and E. Ruckenstein, *Unusual Selectivity in Solubilization by Block Copolymer Micelles.* Langmuir, 1986. **2**(2): p. 210-215.
83. Creutz, S., et al., *Dynamics of poly((dimethylamino)alkyl methacrylate-block-sodium methacrylate) micelles. Influence of hydrophobicity and molecular architecture on the exchange rate of copolymer molecules.* Macromolecules, 1998. **31**(3): p. 681-689.
84. Linse, P. and M. Malmsten, *Temperature dependent Micellization in Aqueous Block Copolymer Solutions.* Macromolecules, 1992. **25**(20): p. 5434-5439.
85. Pandya, K., et al., *MIcellar and Solubilizing Behaviour of Pluronic L 64 in Water.* Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects, 1993. **70**(3): p. 219-227.
86. Bohorquez, M., et al., *A study of the temperature-dependent micellization of pluronic F127.* Journal of Colloid and

Interface Science, 1999. **216**(1): p. 34-40.
87. Jain, N.J., et al., *Micellar structure of an ethylene oxide propylene oxide block copolymer: A small-angle neutron scattering study.* Journal of Physical Chemistry B, 1998. **102**(43): p. 8452-8458.
88. Mortensen, K. and J.S. Pedersen, *Structural Study on the Micelle Formation of Poly(ethylene oxide) Poly(propylene oxide) Poly(ethylene oxide) triblock Copolymer in Aqueous Solution.* Macromolecules, 1993. **26**(4): p. 805-812.
89. Mortensen, K., *Structural studies of aqueous solutions of PEO-PPO-PEO triblock copolymers, their micellar aggregates and mesophases; A small-angle neutron scattering study.* Journal of Physics-Condensed Matter, 1996. **8**(25A): p. A103-A124.
90. Wanka, G., H. Hoffmann, and W. Ulbricht, *Phase-Diagrams and Aggregation Behaviour of Poly(oxyethylene)-Poly(oxypropylene)-Poly(oxyethylene) Triblock Copolymers in Aqueous Solutions.* Macromolecules, 1994. **27**(15): p. 4145-4159.
91. Kabanov, A.V., et al., *Micelle Formation and Solubilization of Fluorescent-Probes in Poly(oxyethylene-b-oxypropylene-b-oxyethylene) solutions.* Macromolecules, 1995. **28**(7): p. 2303-2314.
92. Chiappetta, D.A. and A. Sosnik, *Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) block copolymer micelles as drug delivery agents: Improved hydrosolubility, stability and bioavailability of drugs.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007. **66**(3): p. 303-317.
93. Kozlov, M.Y., et al., *Relationship between pluronic block copolymer structure, critical micellization concentration and partitioning coefficients of low molecular mass solutes.* Macromolecules, 2000. **33**(9): p. 3305-3313.
94. Kadam, Y., U. Yerramilli, and A. Bahadur, *Solubilization of poorly water-soluble drug carbamezapine in Pluronic (R) micelles: Effect of molecular characteristics, temperature and added salt on the solubilizing capacity.* Colloids and Surfaces B-Biointerfaces, 2009. **72**(1): p. 141-147.
95. Parmar, A., et al., *Interaction and solubilization of some phenolic antioxidants in Pluronic (R) micelles.* Colloids and Surfaces B-Biointerfaces, 2011. **86**(2): p. 319-326.
96. Basak, R. and R. Bandyopadhyay, *Encapsulation of Hydrophobic Drugs in Pluronic F127 Micelles: Effects of Drug Hydrophobicity, Solution Temperature, and pH.* Langmuir, 2013. **29**(13): p. 4350-4356.
97. Alexander, S., et al., *Flurbiprofen Encapsulation Using Pluronic Triblock Copolymers.* Langmuir, 2011. **27**(13): p. 8054-8060.
98. Foster, B., T. Cosgrove, and B. Hammouda, *Pluronic Triblock Copolymer Systems and Their Interactions with Ibuprofen.* Langmuir, 2009. **25**(12): p. 6760-6766.
99. Ma, J.H., et al., *Oil-induced aggregation of block copolymer in aqueous solution.* Journal of Physical Chemistry B, 2007. **111**(38): p. 11140-11148.
100. Liu, H.Y., S. Prevost, and M. Gradzielski, *Solubilisation of Oils of Different Polarity in Aqueous Solutions of Pluronic Trib lock Copolymers.* Zeitschrift Fur Physikalische Chemie-International Journal of Research in Physical Chemistry & Chemical Physics, 2012. **226**(7-8): p. 675-694.
101. Patel, V., et al., *Solubilization of hydrophobic alcohols in aqueous Pluronic solutions: investigating the role of dehydration of the micellar core in tuning the restructuring and growth of Pluronic micelles.* Soft Matter, 2013. **9**(31): p. 7583-7591.
102. Sharp, M.A., C. Washington, and T. Cosgrove, *Solubilisation of model adjuvants by Pluronic block copolymers.* Journal of Colloid and Interface Science, 2010. **344**(2): p. 438-446.
103. Holmqvist, P., P. Alexandridis, and B. Lindman, *Modification of the microstructure in poloxamer block copolymer-water-"oil" systems by varying the "oil" type.* Macromolecules, 1997. **30**(22): p. 6788-6797.
104. Nagarajan, R., *Solubilization of hydrocarbons and resulting aggregate shape transitions in aqueous solutions of Pluronic (R) (PEO-PPO-PEO) block copolymers.* Colloids and Surfaces B-Biointerfaces, 1999. **16**(1-4): p. 55-72.
105. J., S., *Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry*. 1997: John Wiley & Sons.

106. Herting, M.G., V. Nguyen-Kim, and A.K. Marguerre, *Investigation of solubilization efficacy using a high-throughput robot*, in *Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers - Solubilizer Compendium*, T. Reintjes, Editor. 2011.
107. Keiderling, U., *The new 'BerSANS-PC' software for reduction and treatment of small angle neutron scattering data.* Applied Physics a-Materials Science & Processing, 2002. **74**: p. S1455-S1457.
108. Kibbe, A.H., *Handbook of pharmaceutical excipients*. 2000: American Pharmaceutical Association.
109. Fiedler, H.P., *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*. Vol. 4. 1996, Ravensburg: Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH.
110. Alexandridis, P., J.F. Holzwarth, and T.A. Hatton, *Micellization of Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide)-Poly(ethylene oxide) Triblocks Copolymers in Aqueous Solutions - Thermodynamics of Copolymer Association.* Macromolecules, 1994. **27**(9): p. 2414-2425.
111. Kunieda, H. and S.E. Friberg, *Critical Phenomena in a Surfactant-Water-Oil-System - Basic Study in the Correlation between Solubilization, Micro-Emulsion, and ultralow Interfacial-Tensions.* Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1981. **54**(4): p. 1010-1014.
112. Kang, B.K., et al., *Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs.* International Journal of Pharmaceutics, 2004. **274**(1-2): p. 65-73.
113. Chen, Y., et al., *Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of vinpocetine: Formulation development and in vivo assessment.* Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2008. **31**(1): p. 118-125.
114. Patel, A.R. and P.R. Vavia, *Nanotechnology and pharmaceutical inhalation aerosols.* Indian Journal of Experimental Biology, 2007. **45**(2): p. 166-174.
115. Newby, G.E., et al., *Structure, rheology and shear alignment of Pluronic block copolymer mixtures.* Journal of Colloid and Interface Science, 2009. **329**(1): p. 54-61.
116. Oh, K.T., T.K. Bronich, and A.V. Kabanov, *Micellar formulations for drug delivery based on mixtures of hydrophobic and hydrophilic Pluronic((R)) block copolymers.* Journal of Controlled Release, 2004. **94**(2-3): p. 411-422.
117. Wei, Z., et al., *Paclitaxel-loaded Pluronic P123/F127 mixed polymeric micelles: Formulation, optimization and in vitro characterization.* International Journal of Pharmaceutics, 2009. **376**(1-2): p. 176-185.
118. Müller, B. and W. Rath, *Formulierung von Kleb- und Dichtstoffen*. 2004, Hannover: Vincentz Network.
119. U., M.-W., *Polyurethane - Lacke, Kleb- und Dichtstoffe*. 2007, Hannover: Vincentz Network.
120. Zana, R., *New Methods of Investigation*, ed. M. Dekker. 1986, New York.
121. Kalyanasundaram, K. and J.K. Thomas, *Environmental Effects on Vibronic Band Intensities in Prene Monomer Fluorescence and their Application in Studies of Micellar Systems.* Journal of the American Chemical Society, 1977. **99**(7): p. 2039-2044.
122. Dieterich, D. and H. Reif, *Urethane-based dispersions*, in *Ionomers*, M.R. Tant, K.A. Mauritz, and W. G.L., Editors. 1997.
123. Frisch, K. and H.X. Xiao, *Advances in Urethane Ionomers*. Vol. 1. 1995: CRC Press.